

A31

**CONTROLLED RELEASE TACRINE DRUG DELIVERY SYSTEMS AND METHODS  
FOR PREPARING SAME****Patent number:** JP9500645T**Publication date:** 1997-01-21**Inventor:****Applicant:****Classification:****- International:** A61K31/47; A61K9/00**- european:** A61K9/16K2; A61K9/50K2; A61K9/50M; A61K31/47**Application number:** JP19940505224T 19940718**Priority number(s):** WO1994US08009 19940718; US19930096140  
19930722**Also published as:**WO9503052 (A)  
EP0711166 (A1)

Abstract not available for JP9500645T

Abstract of corresponding document: **WO9503052**

The present invention pertains to controlled release tacrine drug delivery systems comprising an immediate release composition and a sustained release composition wherein (1) the immediate release composition comprises in percentages by weight of the immediate release composition: (A) immediate release pellets comprising: (a) nonpareil seeds in an amount from about 25 % to about 75 %; (b) tacrine in an amount from about 10 % to about 80 %; and (c) a binding agent in an amount from about 1 % to about 10 %; and (B) a sealing layer over the immediate release pellets comprising: (a) a sealing agent in an amount up to about 6 %, and (b) a first plasticizing agent in an amount up to about 5 %; and (2) the sustained release composition comprises in percentages by weight of the sustained release composition (A) the immediate release composition; and (B) a sustaining layer over the immediate release composition comprising: (a) a water-insoluble polymer in an amount from about 40 % to about 90 %; (b) water-soluble polymer in an amount up to about 10 %; and (c) a second plasticizing agent in an amount up to about 10 %, wherein the sustaining layer and the immediate release composition are present in the sustained release composition in a ratio by weight from about 1:9 to about 4:6, respectively, and the immediate release composition and the sustained release composition are present in the drug delivery system in a ratio by weight from about 0.01:1 to about 1:1, respectively.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平9-500645

(43)公表日 平成9年(1997)1月21日

(51)IntCl. <sup>9</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I
A 6 1 K 31/47		9454-4 C	A 6 1 K 31/47
9/00		7329-4 C	9/00
			D

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 67 頁)

(21)出願番号 特願平7-505224  
(86) (22)出願日 平成6年(1994)7月18日  
(85)翻訳文提出日 平成8年(1996)1月19日  
(86)国際出願番号 P C T / U S 9 4 / 0 8 0 0 9  
(87)国際公開番号 W O 9 5 / 0 3 0 5 2  
(87)国際公開日 平成7年(1995)2月2日  
(31)優先権主張番号 0 8 / 0 9 6 , 1 4 0  
(32)優先日 1993年7月22日  
(33)優先権主張国 米国 (US)  
(81)指定国 EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), CA, J P

(71)出願人 ワーナー・ランバート・コンパニー  
アメリカ合衆国ニュージャージー州  
07950. モーリスブレインズ. テイパーロ  
ード201  
(72)発明者 ヤン, エス・シャーリー  
アメリカ合衆国ニュージャージー州  
07870. サツカスナ. ジョーゼフレイン3  
(72)発明者 ボイスバート, ウェイン  
アメリカ合衆国ニュージャージー州  
07869. ランドルフ. チェスターアベニュー10  
(74)代理人 弁理士 高木 千嘉 (外2名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 制御放出タクリン薬物送達システムおよびその製造方法

(57)【要約】

本発明は、速放性組成物および徐放性組成物からなる制御放出タクリン薬物送達システムに関し、(1)速放性組成物の重量%で：(A)(a)約25%～約75%の量のノンバレイユ・シード；(b)約10%～約80%の量のタクリン；および(c)約1%～約10%の量の結合剤；および(B)(a)約6%までの量のシール剤、および(b)約5%までの量の第一可塑剤からなる速放性ペレット上のシール層からなる速放性組成物；および(2)徐放性組成物の重量%で、(A)速放性組成物；および(B)(a)約40%～約90%の量の水不溶性重合体；(b)約10%までの量の水溶性重合体；および(c)約10%までの量の第二可塑剤からなる速放性組成物上の徐放性層からなる徐放性組成物であり、而して徐放性層および速放性組成物は徐放性組成物中にそれぞれ約1：9乃至約4：6の重量比で存在し、また速放性組成物および徐放性組成物は薬物送達システム中にそれぞれ約0.01：1乃至約1：1の重量比で存在している。

**【特許請求の範囲】**

1. 速放性組成物および徐放性組成物からなる制御放出タクリン薬物送達システムにおいて、

(1) 速放性組成物の重量%で：

(A) 次のものからなる速放性ペレット：

(a) 約25%～約75%量のノンバレイユ・シード；

(b) 約10%～約80%量のタクリン；および

(c) 約1%～約10%量の結合剤；および

(B) 次のものからなる速放性ペレット上のシール層：

(a) 約6%までの量のシール剤、および

(b) 約5%までの量の第一可塑剤

からなる速放性組成物；ならびに

(2) 徐放性組成物の重量%で、

(A) 速放性組成物；および

(B) 次のものからなる速放性組成物上の徐放性層；

(a) 約40%～約90%量の水不溶性重合体；

(b) 約10%までの量の水溶性重合体；および

(c) 約10%までの量の第二可塑剤

からなる徐放性組成物

からなることを特徴とし、而して徐放性層および速放性組成物は徐放性組成物中にそれぞれ約1：9乃至約4：6の重量比で存在し、また速放性組成物および徐放性組成物は薬物送達システム中にそれぞれ約0.01：1乃至約1：1の重量比で存在していることを特徴とする上記薬物送達システム。

2. タクリンが速放性組成物中に重量%で約15%～約60%の量で存

在する請求項1の薬物送達システム。

3. 結合剤が速放性組成物中に重量%で約2%～約8%の量で存在する請求項1の薬物送達システム。

4. 速放性組成物中の結合剤がポビドンである請求項1の薬物送達システム。

5. シール剤が速放性組成物中に重量%で約4%までの量で存在する請求項1の薬物送達システム。
6. 速放性組成物中のシール剤がヒドロキシプロピルメチルセルロースである請求項1の薬物送達システム。
7. 速放性組成物中の第一可塑剤がポリエチレングノールである請求項1の薬物送達システム。
8. 速放性組成物が更に付着防止剤を包含する請求項1の薬物送達システム。
9. 水不溶性重合体が徐放性組成物中に重量%で約45%～約85%の量で存在する請求項1の薬物送達システム。
10. 水不溶性重合体が徐放性組成物中に重量%で約50%～約80%の量で存在する請求項9の薬物送達システム。
11. 徐放性組成物中の水不溶性重合体がエチルセルロースである請求の範囲1の薬物送達システム。
12. 水溶性重合体が徐放性組成物中に重量%で約10%までの量で存在する請求項1の薬物送達システム。
13. 水溶性重合体が徐放性組成物中に重量%で約5%までの量で存在する請求項12の薬物送達システム。
14. 徐放性組成物中の水溶性重合体がヒドロキシプロピルメチルセルロースである請求項1の薬物送達システム。
15. 徐放性組成物中の第二可塑剤がクエン酸トリエチルである請求の範囲1の薬物送達システム。
16. 徐放性層および速放性組成物が徐放性組成物中にそれぞれ約1:9～約3:7の重量比で存在する請求項1の薬物送達システム。
17. 徐放性層および速放性組成物が徐放性組成物中にそれぞれ約1:9～約2:8の重量比で存在する請求項16の薬物送達システム。
18. 速放性組成物および徐放性組成物が薬物送達システム中にそれぞれ約1:9～約2:8の重量比で存在する請求項1の薬物送達システム。
19. 速放性組成物および徐放性組成物が薬物送達システム中にそれぞれ約2:8

～約4：6の重量比で存在する請求項18の薬物送達システム。

20. 速放性組成物および徐放性組成物からなる制御放出タクリン薬物送達システムの製造方法において、次の工程からなることを特徴とする上記製造方法：

(i) 次の成分を提供し：

(1) 速放性組成物の重量％で：

(A) 次のものからなる速放性ペレット：

(a) 約25％～約75％量のノンパレイユ・シード；

(b) 約10％～約80％量のタクリン；および

(c) 約1％～約10％量の結合剤；および

(B) 次のものからなる速放性ペレット上のシール層：

(a) 約6％までの量のシール剤、および

(b) 約5％までの量の第一可塑剤

からなる速放性組成物；ならびに

(2) 徐放性組成物の重量％で、

(A) 速放性組成物；および

(B) 次のものからなる速放性組成物上の徐放性層；

(a) 約40％～約90％量の水不溶性重合体；

(b) 約10％までの量の水溶性重合体；および

(c) 約10％までの量の第二可塑剤

からなる徐放性組成物

からなり、而して徐放性層および速放性組成物は徐放性組成物中にそれぞれ約1：9乃至約4：6の重量比で存在し、また速放性組成物および徐放性組成物は薬物送達システム中にそれぞれ約0.01：1乃至約1：1の重量比で存在している；

(ii) 工程(i)(1)(A)からのタクリンおよび結合剤の水懸濁液を形成させ、そしてこの懸濁液をノンパレイユ・シードに積層させて速放性ペレットを形成させ；

(iii) 工程(i)(1)(B)からのシール剤および第一可塑剤の水混合物を形

成させ、そして速放性ペレットを被覆して速放性組成物を形成させ；

(iv) 工程(i)(2)(B)からの水不溶性重合体、水溶性重合体および第二可塑剤の水性分散液を形成させ、そして速放性組成物の一部分を被覆して徐放性組成物を形成させ；そして

(v) 速放性組成物と徐放性組成物とをそれぞれ約0.01：1～約1：1の重量比で混合して制御放出タクリン薬物送達システムを形成させる。

## 【発明の詳細な説明】

## 制御放出タクリン薬物送達システム

## およびその製造方法

## 技術分野

本発明は、制御放出タクリン薬物送達システムに関する。新規な薬物送達システムは速放性組成物(immediate release composition)および徐放性組成物(sustained release composition)を含有している。治療上有効な量の薬物送達システムは、薬物添加制御放出組成物を調製するのに種々の製薬上許容し得る担体で利用することができる。本発明はまたこれらの薬物送達システムおよびこのシステムを使用し得る薬物添加制御放出組成物を製造し、使用方法に関する。

## 背景技術

タクリン(tacrine) (1,2,3,4-テトラヒドロ-9-アクリジンアミン塩酸塩)は、術後鎮静の拮抗およびスクシニルコリンの筋弛緩効果の延長のため、臨床麻酔学で呼吸興奮薬として用いられる可逆性コリンエステラーゼ阻害剤である。近年、タクリンは認識賦活剤であって、アルツハイマー患者のいくつかの症状を改善することが判明した。タクリンの吸収および排除半減期から、薬物は急速に吸収、排除され、治療上の血中濃度を維持するのにひんばんな投与が必要ながわかった。アルツハイマー病の治療は時間がかかるので、ひんばんにタクリンを投与するのは不便であり、また血中濃度が巾広く変動することによって不利な効果を生じることもある。従って、薬物を長期にわたって均一に放出する制御放出形態のタクリンが通常の剤形よりも一層有利である。

薬物を連続して、あるいは定時に放出するための徐放性組成物は当該分野で周知である。一般に、この組成物は、胃および(または)小腸で選択された時間の間分解または崩壊に対する抵抗性を有する被覆材料と混和するか、またはそれで被覆された薬物粒子(通常、1日2、3回に分けた用量で投与)を含有している。薬物の放出は、被覆材料の性状および厚みに基づいて、浸出、侵食、破壊、拡散または類似の作用により生じる。

徐放性組成物の分野でよくみられる問題は、多くの水混和性薬物は経口剤形を

摂取した後初めの1～2時間の間に体内に放出されるかまたは急増する傾向を有していることである。この問題は徐放性組成物が食物と共に投与されるときに特に急激である。

Mehta等に付与された米国特許第4,728,512号には、薬物を含む3種の球状体を含む治療組成物が開示されている。第1のタイプの球状体は被覆されてなく、速放性形態となり、第2のタイプの球状体はpH感受性材料例えばメタクリル酸とメタクリル酸メチルエステルとの共重合体またはポリビニルアセテートフタレートで被覆され、また第3のタイプの球状体はヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースまたはでんぷんグリコール酸ナトリウムを含むヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群から選択される下塗およびポリメタクリル酸エステルを基とする中性重合体の上塗を有するpH非依存性材料で被覆されている。

上述した徐放性組成物は徐放活性をある程度改善しているが、上述の組成物は完全に満足すべきものはない。本発明によれば、これまで知られていた製品の不利な特性を伴わない、改善された制御放出タクリン薬物投与システムが提供される。本発明によれば、これ

らの改善された制御放出薬物送達システムおよびそれを用いることができる薬物添加徐放性組成物も提供される。

#### 発明の開示

本発明は速放性組成物および徐放性組成物からなる制御放出タクリン薬物送達システムに関し：該システムは、

(1) 速放性組成物の重量%で：

(A) 次のものからなる速放性ペレット：

(a) 約25%～約75%量のノンパレイユ・シード (nonpareil seeds) ；

(b) 約10%～約80%量のタクリン；および

(c) 約1%～約10%量の結合剤；および

(B) 次のものからなる速放性ペレット上のシール層：

(a) 約6%までの量のシール剤、および



- (b) 約5%までの量の第一可塑剤  
からなる速放性組成物；ならびに
  - (2) 徐放性組成物の重量%で、
    - (A) 速放性組成物；および
    - (B) 次のものからなる速放性組成物上の徐放性層；
      - (a) 約40%～約90%量の水不溶性重合体；
      - (b) 約10%までの量の水溶性重合体；および
      - (c) 約10%までの量の第二可塑剤  
からなる徐放性組成物
- からなり、而して徐放性層および速放性組成物は徐放性組成物中にそれぞれ約1：9乃至約4：6の重量比で存在し、また速放性組成物および徐放性組成物は薬物送達システム中にそれぞれ約0.01：1

乃至約1：1の重量比で存在している。本発明は更にまたこれらの薬物送達システムおよびそれらを使用し得る薬物添加制御放出組成物を製造、使用方法に関する。

#### 図面の簡単な説明

第1図は、タクリンCRカプセル(CR1、CR3、CR4およびCR5)を健康な年配のボランティアに40mg単一用量で投与した後の平均血漿タクリン濃度を示すグラフである。上部：半対数スケール；下部：一次スケール。

第2図は、タクリンCRカプセル(CR1、CR3、CR4およびCR5)を健康な年配のボランティアに40mg単一用量で投与した後の平均血漿1-OHタクリン濃度を示すグラフである。上部：半対数スケール；下部：一次スケール。

第3図は、タクリンCRカプセル(CR1、CR2、CR6およびCR7)を健康な年配のボランティアに40mg単一用量で投与した後の平均血漿1-OHタクリン濃度を示すグラフである。上部：半対数スケール；下部：一次スケール。

第4図は、タクリンCRカプセル(CR1、CR2、CR6およびCR7)を健康な年配のボランティアに40mg単一用量で投与した後の平均血漿1-OHタクリン濃度を示すグラフである。上部：半対数スケール；下部：一次スケール。

第5図は、タクリンCRカプセル (CR1、CR3、CR4およびCR5) を健康な年配のボランティアに40mg単一用量で投与した後の平均血漿1-OHタクリン濃度を示すグラフである。上部：一次スケール；下部：半対数スケール。

第6図は、7種のタクリン処方物 (CR1、CR2、CR4、CR5、CR8、CR9およびCR10) について、時間の関数としての溶解用量の%を示すグラフである。

第7図は、7種のタクリン処方物 (CR1、CR3、CR4、CR5、CR8、CR9およびCR10) について、時間の関数としての未溶解用量の%を示すグラフである。記号：観察日；実線：式2に適応させた日。上部：一次スケール；下部：半対数スケール。

第8図は、タクリン処方物 (CR1、CR3、CR4およびCR5) について、溶出速度の関数としての平均吸収速度定数を示すグラフである。ポイントはスプライン・ファンクション(spline function)により連結されている。CR1、CR3、CR4およびCR5に対する日による最小二乗線形回帰線を挿入図に示す。

第9図は、タクリン処方物 (CR1、CR3、CR4およびCR5) について、平均吸収時間対平均溶出時間を示すグラフである。

第10図は、模擬血漿タクリン濃度 (CR1、CR3、CR8、CR9およびCR10) を示すグラフである。上部：一次スケール；下部：半対数スケール。

第11図は、タクリン処方物 (CR1、CR3、CR4およびCR5) について、MATの関数として模擬 $F_{rel}$ を示すグラフである。ポイントはスプライン・ファンクションにより連結されている。

第12図は、模擬血漿タクリン濃度 (CR1、CR3、CR8、CR9およびCR10) を示すグラフである。上部：100%相対バイオアベイラビリティ (第6図から)；下部：第7図に従って調整したバイオアベイラビリティ。

本発明は、速放性組成物および徐放性組成物を有する制御放出タクリン薬物送達システムに関する。速放性組成物は、ノンパレイユ・

シード、タクリン、および結合剤を含有する速放性ペレットならびに該ペレットをカバーしているシール剤からなる。徐放性組成物は徐放性層で被覆された速放

性組成物からなる。徐放性層は、水不溶性重合体、水溶性重合体および可塑剤を包含する。水不溶性重合体はタクリンのための拡散バリアーを提供し、その放出速度を調節し、また水溶性重合体は徐放性被膜の透過性を増大させる。本発明者等は、徐放性組成物中の水溶性重合体対水不溶性重合体の比を慎重に調節することにより、タクリンカプセル剤の放出特性を最適化し得ることを見出した。タクリン送達システムは、製薬カプセルの形態であるいは種々の製薬上許容し得る担体と共に用いて、薬物添加制御放出組成物を製造することができる。本発明はまた、このような制御放出タクリン送達システム、ならびに該システムを使用し得る薬物添加制御放出組成物を製造し、使用する方法に関する。

本発明によれば、制御放出タクリン薬物送達システムは、速放性組成物および徐放性組成物を含有する。速放性組成物はシール層で被覆された速放性ペレットからなる。速放性ペレットはノンパレイユ・シード、タクリン、および結合剤を包含する。一般に、ノンパレイユ・シードは約25~75%の量で存在し得る。

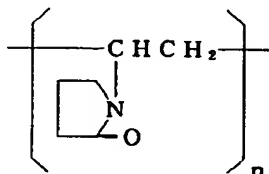
タクリン (1,2,3,4-テトラヒドロ-9-アクリジンアミン塩酸塩) は、近年、認識賦活剤であって、アルツハイマー病患者で若干の症状を改善することがわかった。タクリンは製薬分野で周知である多くの異った物理的形態で使用して、医薬の初期用量および (または) 医薬の更に時間差放出形態とすることができる。これらに限定されることなく、このような物理的形態は遊離形態およびカプセル化形態、およびその混合物を包含する。

本発明で使用されるタクリンの量は、推奨もしくは承認された治療用用量に基づいて変り得る。一般には、タクリンの存在量は所望の結果を得るのに必要な通常の用量である。このような用量は医療分野での習熟した医師には既知であり、本発明の一部を構成するものではない。好ましい態様では、タクリンは、速放性組成物の重量%で、約10~80%、好ましくは約15~60%、更に好ましくは約20~50%の量で速放性組成物中に存在している。

結合剤とは、分子間に強力な物理化学的引力を発揮する化合物である。本発明の適当な結合剤には、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、ゼラチン、ブドウ糖、グアルゴム、 $\alpha$ -デンプン、およびアルギン酸ナトリウム、ならびにセルロ

ース誘導体例えばエチルセルコース、ヒドロキシプロピルセルコース、ヒドロキシプロピルメチルセルコース、メチルセルコース、カルボキシメチルセルコースナトリウム等、およびこれらの混合物が包含される。好ましくは、結合剤はポリビニルピロリドンである。

ポビドン (Povidone) (VSP/NF、1-エテニル-2-ピロリドン重合体、ポリビニルピロリドン、PVP)は、水および有機溶媒に可溶の、易流動性無晶性粉末である。ポビドンは線状1-ビニル-2-ピロリドン基からなる合成重合体である。重合度により約10,000~約700,000の範囲の分子量を有する重合体を得られる。ポビドンは次の式で表わすことができる。



速放性ペレット中の結合剤の量は、速放性ペレットを製造するのに有効な量である。結合剤の有効量とは、タクリンをノンパレイユ・シードに結合し、これにより速放性組成物を提供する量である。結合剤の量は選択事項であり、使用するノンパレイユ・シードのタイプ、ポビドンの正確な使用タイプおよび量、および薬物送達システム中の他の成分のような要素に従うものである。すなわち、最終生成物で所望される結果を得るために、結合剤の量を変えることができる。一般には、結合剤は速放性組成物の重量%で約1~10%、好ましくは約2~8%、更に好ましくは約2~5%の量で存在する。

好ましい態様では、速放性組成物は更に付着防止剤を包含する。付着防止剤（分散剤）は、極めて微細な（コロイド状）固体粒子の均一な分離を促進するために懸濁剤に添加し得る界面活性剤である。本発明での適当な付着防止剤には、重合体性電解質、縮合シリケート、ポリりん酸塩、ステアリン酸アルミニウムを包含するリグニン誘導体、ラウリン酸アルミニウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、タルク、カオリン、ヒュームドシリカ等およびその混合物が包含される。好ましくは、付着防止剤はタルクである。速放性組成物中に存在する場合の付着防止剤は、速放性組成物の重量%で、約

20%まで、好ましくは約2~15%、更に好ましくは約5~10%の量で存在する。

上述の如く、薬物送達システムの速放性ペレットは、流れを改善し、摩砕による薬物の損失を防止し、加工処理中の静電荷を低減するために、シール層で被覆する。シール層はシール剤および第一の可塑剤を包含する。

本発明での適当なシール剤は、セルロース誘導体例えばヒドロキ

シプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等、およびその混合物を包含する。好ましくは、シール剤はヒドロキシプロピルメチルセルロースである。シール剤は、速放性組成物の重量%で、約6%まで、好ましくは約4%まで、更に好ましくは約0.5~3%の量で存在する。

シール層はまた第一可塑剤を包含する。可塑剤は、重合体分子を内部変換（溶媒和）することにより最終生成物の柔軟性および靱性を増大させることにより加工処理を容易にするべく重合体に加えられる有機分子である。可塑剤は、可塑化することを企図した重合体に可溶でなければならないし、また企図した用途で安全でなければならない。本発明での適当な第一可塑剤は非揮発性有機液体および低融点固体例えばフタル酸、アジピン酸およびセバシン酸のエステル、およびポリオール例えばエチレングリコール、ポリエチレングリコールおよびそれらの誘導体、トリクレジルホスフェート、ヒマシ油等、ならびにこれらの混合物がある。使用し得るその他の適当な部分水溶性〜水不溶性第一可塑剤はセバシン酸ジブチル、クエン酸トリエチル、クエン酸トリブチル、トリアセチン、およびアセチル化モノー、ジーおよびトリグリセライド等ならびにこれらの混合物である。その他の適当な第一可塑剤は、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸アセチルトリブチル等およびこれらの混合物である。好ましくは、第一可塑剤はポリエチレングリコールである。第一可塑剤は速放性組成物の重量%で約5%まで、好ましくは約4%まで、更に好ましくは約0.1%~約1%の量で存在する。

速放性組成物に加えて、本発明の制御放出タクリン薬物送達システムは徐放性組成物をも包含する。徐放性組成物は徐放性層で被覆

された速放性組成物からなる。徐放性層は水不溶性重合体、水溶性重合体および

第二可塑剤を包含する。

徐放性層に有用な水不溶性重合体はフィルム形成性重合体であり、これら重合体は好ましくは直径約 $1\mu$ 未満、典型的には直径約 $0.1\mu$ 未満の球形、固体もしくは半固体粒子を含有する水性コロイド分散液として利用し得る。水性コロイド混合物は一般には約20%～約40%の濃度で非常に流動性である。本発明の適当なフィルム形成性重合体はセルロース誘導体例えばエチルセルロース等およびこれらの混合物を包含する。本発明でのその他の適当なフィルム形成性重合体はアクリル樹脂水性分散液例えばポリアクリルアミド、ポリアクリルデキストラン、ポリアルキルシアノアクリレート、ポリメチルメタクリレート等およびこれらの混合物を包含する。好ましい態様では、フィルム形成性重合体はエチルセルロースのようなセルロース誘導体である。更に好ましい態様では、フィルム形成性重合体は、FMC Corporation, Princeton, New Jerseyにより商品名AQUACOAT (24.5～30%エチルセルロース)として製造されている市販の水溶性重合体分散液である。更に他の好ましい態様では、フィルム形成性重合体は、Colorcon, Inc., West Point, Pennsylvaniaにより商品名SURELEASE(24.5～29.5%エチルセルロース、可塑剤としてジブチルセバケートおよびオレイン酸、および付着防止剤としてヒュームドシリカを含有)として製造されている市販の水溶性重合体分散液である。

徐放性層に有用な他の水不溶性重合体は、アクリル重合体のようなpH非依存性水不溶性重合体である。適当な水不溶性重合体は、水性アクリル樹脂分散液例えばポリアクリルアミド、ポリアクリル

デキストラン、ポリアルキルシアノアクリレート、ポリメチルメタクリレート、メタクリル樹脂共重合体等およびこれらの混合物が包含される。好ましい樹脂は、Rohm Pharmaにより製造されるEudragits<sup>TM</sup> (メタクリル樹脂共重合体)である。Eudragit NE30D<sup>TM</sup>が極めて好ましい。

徐放性組成物中の水不溶性重合体の量は、徐放性層を製造するのに有効な量である。水不溶性重合体の有効量は、タクリンについて満足するに足る拡散バリアーを提供し、これによりその放出速度をコントロールする量である。水不溶性重合体の量は選択の問題であり、使用する水不溶性重合体のタイプ、使用する水溶

性重合体の正確なタイプおよび量および薬物送達システム中のその他の成分のような要素に従うものである。それで、水不溶性重合体の量は最終生成物で所望される結果を得るために変化させることができる。一般に、水不溶性重合体は徐放性組成物の重量%で約40%~約90%、好ましくは約45%~約85%、更に好ましくは約50%~約80%の量で存在する。

徐放性層に有用な水溶性重合体は、セルロース誘導体例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等およびこれらの混合物が包含される。好ましい態様では、フィルム形成性重合体はヒドロキシプロピルメチルセルロースである。

徐放性組成物中の水溶性重合体の量は徐放性層を製造するのに有効な量である。水溶性重合体の有効な量は、徐放性被覆の透過性を改善し、それによってその放出速度をコントロールする量である。水溶性重合体の量は選択の問題であり、使用する水溶性重合体のタ

イプ、使用する水不溶性重合体の正確なタイプおよび量、および薬物送達システム中のその他の成分のような要素に従うものである。それで、水溶性重合体の量は最終生成物で所望される結果を得るために変化させることができる。一般に、水溶性重合体は徐放性組成物の重量%で約10%まで、好ましくは約5%まで、更に好ましくは約0.5%~約1.5%の量で存在する。

徐放性層はまた第二の可塑剤を包含する。本発明の適当な第二可塑剤は不揮発性有機液体および低融点固体、例えばフタル酸、アジピン酸、およびセバシン酸のエステル、およびポリオール例えばエチレングリコール、ポリエチレングリコールおよびこれらの誘導体、トリクレジルホスフェート、ヒマシ油等およびこれらの混合物である。使用し得るその他の部分水溶性-水不溶性第二可塑剤は、ジブチルセバケート、クエン酸トリエチル、クエン酸トリブチル、トリアセチンおよびアセチル化モノー、ジーおよびトリグリセライド等およびこれらの混合物である。その他の適当な第二可塑剤は、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリブチル、クエン酸トリブチル等およびこれらの混合物を包含する。好ましくは、第二可塑剤はクエン酸トリエチルである。第二

可塑剤は、徐放性組成物の重量%で約10%まで、好ましくは約1%～約6%、更に好ましくは約1%～約5%の量で存在する。

本発明の制御放出タクリン薬物送達システムでの速放性組成物および徐放性組成物はまた通常の賦形剤および加工処理または保存を容易にするよう機能する添加剤を含有していてよい。それで、消泡剤、賦形剤、可塑剤、着色剤、着香剤、香料、甘味料、界面活性剤、滑沢剤、安定剤、粘着防止剤等およびこれらの混合物を使用し得

る。

徐放性組成物中の徐放性層対速放性組成物の重量比は、治療上使用に不適なほど大きい組成物を形成することなく、速放性組成物からの医薬の早すぎる放出の可能性を防止するのに十分な徐放性層を含む比である。一般に、徐放性組成物中の徐放性層対速放性組成物の重量比はそれぞれ約1:9～約4:6、好ましくは約1:9～約3:7、更に好ましくは約1:9～約2:8である。

制御放出タクリン薬物送達システム中の速放性組成物対徐放性組成物の重量比は、延長された時間にわたって薬物を均一に放出させるのに十分な徐放性組成物を含有する比である。一般に、薬物送達システム中の速放性組成物対徐放性組成物の重量比はそれぞれ、約0.01:1～約1:1、好ましくは約1:9～約2:8、更に好ましくは約2:8～約4:6である。

本発明は制御タクリン送達システムの製造方法にも係るものである。一般に、薬物送達システムは、流動床接線被覆装置を用いて、タクリン塩酸塩一水和物を含む芯ペレットを形成させることにより製造される。芯ペレットを次に徐放性層の成分で被覆して種々の制御放出プロファイルを付与する。速放性ペレットを徐放性ペレットもしくは延長放出性ペレットと同一カプセル中で組み合わせて初回量とすることにより、追加の制御放出溶解プロファイルが得られる。これらの処方物の各々のペレットは、サイズ2の硬ゼラチンカプセルを充填してタクリンベース40mg/カプセルとするまでに発展させることができる。

本発明の薬物送達システムは、当業者に既知の標準技術および装置を用いて製造することができる。芯ペレットは、当業者に既知の



標準技術および装置を用いて、懸濁層形成 (layering)、粉末層形成または押出／球状化 (spheronization) 技術あるいは他の標準技術と装置によって製造することができる。芯ペレットを、流動床接線被覆 (fluid-bed tangential coating)、パン被覆あるいは他の標準技術と装置を用いる被覆操作によって被覆することができる。ペレットを形成、被覆するための正確な条件は、選択された特別な装置で変化し、不当な実験を要せずして、当業者が容易に決定できる。流動床接線被覆およびパン被覆は当該分野で周知であり、それ故特定の装置の選択は当業者に自明である。

特定の態様において、本発明は速放性組成物および徐放性組成物を包含する制御放出タクリン薬物送達システムを製造する方法に係り、この方法は次の工程からなることを特徴とする：

(i) 次の成分を提供し：

(1) 速放性組成物の重量％で：

(A) 次のものからなる速放性ペレット：

(a) 約25％～約75％量のノンパレイユ・シード；

(b) 約10％～約80％量のタクリン；および

(c) 約1％～約10％量の結合剤；および

(B) 次のものからなる速放性ペレット上のシール層：

(a) 約6％までの量のシール剤、および

(b) 約5％までの量の第一可塑剤

からなる速放性組成物；ならびに

(2) 徐放性組成物の重量％で、

(A) 速放性組成物；および

(B) 次のものからなる速放性組成物上の徐放性層；

(a) 約40％～約90％量の水不溶性重合体；

(b) 約10％までの量の水溶性重合体；および

(c) 約10％までの量の第二可塑剤

からなる徐放性組成物

からなり、而して徐放性層および速放性組成物は徐放性組成物中にそれぞれ約1：9乃至約4：6の重量比で存在し、また速放性組成物および徐放性組成物は薬物送達システム中にそれぞれ約0.01：1乃至約1：1の重量比で存在している；

(ii) 工程(i)(1)(A)からのタクリンおよび結合剤の水性懸濁液を形成させ、そしてこの懸濁液をノンパレイユ・シードに積層させて速放性ペレットを形成させ；

(iii) 工程(i)(1)(B)からのシール剤および第一可塑剤の水性混合物を形成させ、そして速放性ペレットを被覆して速放性組成物を形成させ；

(iv) 工程(i)(2)(B)からの水不溶性重合体、水溶性重合体および第二可塑剤の水性分散液を形成させ、そして速放性組成物の一部分を被覆して徐放性組成物を形成させ；そして

(v) 速放性組成物と徐放性組成物とをそれぞれ約0.01：1～約1：1の重量比で混合して制御放出タクリン薬物送達システムを形成させる。

一旦製造すると制御放出タクリン薬物送達システムは今後の使用のために保存することもできるし、また通常の添加剤例えば製薬上許容し得る担体と共に処方して、特別な適用例に適合させた様々の薬物添加制御放出組成物を製造することもできる。

新規な薬物添加制御放出組成物はまた医薬懸濁剤の形態であって

もよい。本発明の医薬懸濁剤は、医薬調剤の分野で長く確立されている通常の方法により製造することができる。懸濁剤は当該分野で懸濁液を処方するのに使用される補助物質を含有することができる。本発明の懸濁剤は次のものを包含することができる：

(a) 保存剤例えば安息香酸、ソルビン酸、メチルパラベンおよびプロピルパラベン。保存剤は一般には懸濁剤の重量%で約1%まで、好ましくは約0.05%～約0.5%の量で存在する；

(b) 緩衝剤例えばクエン酸－クエン酸ナトリウム、りん酸－りん酸ナトリウム、および酢酸－酢酸ナトリウム、これらは懸濁液の重量%で約1%まで、好まし

くは約0.05%～約0.5%の量で存在してよい；

(c) 懸濁剤または増粘剤例えばメチルセルロースのようなセルロース系誘導体、アルギン酸およびその誘導体、キサンタンゴム、ゼラチン、アラビアゴムのようなカラゲナン、および微細結晶セルロース、これらは懸濁液の重量%で約20%まで、好ましくは約1%～約15%の量で存在してよい；

(d) 消泡剤例えばジメチルポリシロキサン、これらは懸濁液の重量%で約0.2%まで、好ましくは約0.01%～約0.1%の量で存在してよい；

(e) 甘味剤例えば当該分野で周知の甘味剤（天然および人工双方の甘味剤を包含）。甘味剤例えば単糖類、二糖類および多糖類例えばキシロース、リボース、グルコース（デキストロース）、マンノース、ガラクトース、フルクトース（レブロース）、スクロース（砂糖）、マルトース、転化糖（スクロースから誘導されるフルクトースとグルコースとの混合物）、部分加水分解でんぷん、

コーンシロップ固形分、ジヒドロカルコン、モネリン、ステビオシド、グリチルリチン、および糖アルコール例えばソルビット、マンニット、マルチトール、水添でんぷん加水分解物およびこれらの混合物は懸濁液の重量%で約60%まで、好ましくは約20%～約50%の量で利用することができる。水溶性人工甘味料例えば可溶性サッカリン塩すなわちサッカリンナトリウムまたはカルシウム塩、シクラメート塩、3,4-ジヒドロ-6-メチル-1,2,3-オキサチアジン-4-オン-2,2-ジオキサイドのナトリウム、アンモニウムまたはカルシウム塩、3,4-ジヒドロ-6-メチル-1,2,3-オキサチアジン-4-オン-2,2-ジオキサイドのカリウム塩（Acesulfame-K）、サッカリンの遊離酸形態等を懸濁液の重量%で約0.001%～約5%の量で使用し得る；

(f) 着香剤例えば当業者に周知の着香剤例えば天然および人工着香剤およびミント例えばペパーミント、メントール、かんきつ着香剤例えばオレンジおよびレモン、人工バニラ、シナモン、種々のフルーツ着香剤を、個々に、また混合したもの等を懸濁液の重量により約0.5%～約5%の量で使用し得る；

(g) 着色剤、例えば顔料、懸濁液の重量により約6%までの量で混入し得る。好ましい顔料、二酸化チタンを懸濁液の重量により約2%まで、好ましくは約1

%未満の量で混入し得る。着色剤はまた食品、医薬および化粧品の適用に適した天然の食品着色剤および染料をも包含し得る。これらの着色剤はF・D・&C・染料およびレーキとして知られている。前述の用途に許容し得る物質は好ましくは水溶性である。かかる染料は一般には懸濁液の重量%で約0.25%まで、好ましくは約0.05%～約0.2%の量で存在す

る；

(h) 脱色剤例えばメタ重亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸等を経時による変色を防止するために懸濁液に混入することができる。一般に、脱色剤は懸濁剤の重量%で約0.25%まで、好ましくは約0.05%～約0.2%の量で使用し得る；そして

(i) ビヒクル例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、食用油例えば動物、植物油および鉱物油等を着香剤を可溶化するのに使用し得る。一般に、ビヒクルは懸濁液の重量%で約10%まで、好ましくは約2%～約5%の量で使用し得る。

本発明の製薬懸濁剤は次の如くして製造し得る：

(A) 約40℃～約95℃、好ましくは約40℃～約70℃の温度に加熱したビヒクルと増粘剤とを混和して、増粘剤がビヒクルに可溶のときは、分散液また、増粘剤が可溶物に可溶のときは、溶液を形成させ；

(B) 甘味剤をビヒクルと混和して溶液を形成させ；

(C) 制御放出組成物を増粘剤－ビヒクル混和物と混和して均一な増粘剤－制御放出組成物を形成させ；

(D) 甘味剤溶液と増粘剤－制御放出組成物とを合し、そして均一となるまで混合し；そして

(E) 工程(D)の混合物と任意の補助物質例えば着色剤、着香剤、脱色剤、可溶化剤、消泡剤、緩衝剤および追加のビヒクルと混和して懸濁液を形成させる。

制御放出处方物で許容し得る安定性および品質、ならびに良好な味覚および口あたりを達成するのに、いくつかの考察が重要である。これらの考察には、活性物質／錠剤の量、使用する着香剤、錠剤の

圧縮度および製薬組成物の器官感覚受容性が入る。

本願全体にわたって、様々の刊行物が引照されている。これらの刊行物の記述を、技術水準を更に詳述するために、参考として本文に組み入れる。

次の実施例により本発明を更に説明するが、これらの実施例は請求の範囲の有効範囲を限定することを企図していない。実施例、また明細書および請求の範囲での部および%はいずれも、他に指定のない限り、最終組成物の重量部および重量%である。

発明を実施するための最良の形態

#### 実施例 1 ~ 7

以下の実施例は、便宜を計り、患者のコンプライアンスを改善するために、投薬ひん度を低減するタクリン塩酸塩一水和物のための制御放出ペレット処方物を開発する目的で実施された。タクリン塩酸塩一水和物を含有する芯ペレットは流動床接線コーティング装置を用いて製造した。次に、芯ペレットを様々な制御放出プロフィールを付与する異ったタイプの重合体で被覆した。水溶性重合体被膜（ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910）はペレットに速放性（IR）溶解プロフィールを付与する。水不溶性重合体被膜（エチルセルロース水性分散物）はペレットに徐放（SR）特性を付与し、この特性は被膜の厚さおよび被覆組成物の処方方でコントロールできる。酸不溶であるが、アルカリ性可溶の重合体被膜（Eudragit L30D、ポリメタクリル酸とアクリル酸エステルとの共重合体）はペレットにpH依存性腸溶性放出（ER）プロフィールを付与する。これらの被覆ペレットをそれぞれIR、SRおよびERペレットと称する。同一カプセル中でIRペレットをSRおよび（または）ERペレットと組み合わせて当

初の充填用量とすることにより、追加の制御放出溶解プロフィールが得られた。これらの処方のそれぞれのペレットをサイズ 2 の硬ゼラチンカプセルに適切に充填するようにしてタクリン塩基 40mg / カプセルとした。

次の表に、このセクション全体にわたって言及する生成物を記載する。

処方物	処方物中のペレットの溶解プロフィール
CR1(37)	速放 (IR)
CR2(38)	腸溶性放出 (ER)
CR3(39)	徐放 (SR1)
CR4(40)	徐放 (SR2)
CR5(41)	徐放 (SR3)
CR6(42)	速放および腸溶性放出 (IR+ER)
CR7(43)	速放および徐放 (IR+SR3)

集約して、これらの生成物をコントロール放出カプセルと称する。

#### 芯ペレット

流動床接線コーティング装置を用いて、懸濁一施行方法により製造した。この方法は無塵の、迅速かつ効率の良いものである。水中にタクリン塩酸塩一水和物(15%w/w)、スプレータルク(spray talc)(7.5%w/w)およびポビドン (1.5%w/w)を含む懸濁液を20～25メッシュの球形の糖に塗布して20%の概算薬物量を有する芯ペレットを得た。ポビドンはバインダーとして使用し、そしてスプレータルクは層形成工程の間粘着性を減らす抗接着性として使用した。

タクリン塩基40mgを含有する芯ペレットの組成を表1に示す。

表 1

タクリン塩基40mg当りの芯ペレットの組成

成 分	量(mg)
糖球体NF, 20～25メッシュ	167.29
タクリン塩酸塩一水和物	51.02
ポビドンUSP	5.10
スプレー・タルク	25.51

#### CR1カプセル (処方37)

流れを改善し、またプロセス過程での静電荷電を除去するために、水溶性重合

体で芯ペレットを被覆して、IRペレットを製造した。被覆製剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) 2910 (6 %w/w)、ポリエチレングリコール (PEG) 3350(15w/w)、スプレータルク (1 %w/w) および水 (92.0%w/w) からなっていた。芯ペレットを流動床接線被覆装置を用いて被覆し2 %重量増とした。芯ペレットおよびIRペレットともに速放性特性を示した。

#### CR2カプセル (処方38)

ペレットをEudragit L30D、ポリメタクリル酸およびアクリル酸エステルを基とする共重合体を含む水性懸濁液(30%w/w)で被覆して製造した。この共重合体はpH5.5以下で不溶である。共重合体はpH5.5以上で可溶であるが、溶解速度は溶解媒質のpHの関数である。pHが増大するにつれて、この重合体の溶解速度が増大し、その結果、現在のUSP<724>の腸溶性被覆した物品のpH(pH6.8)では溶解は迅速である。被覆処方物は、Eudragit L30D(40%w/w)、クエン酸トリ

エチル(3 %w/w)、スプレータルク(0.75%w/w)、および水 (56.25%w/w) からなっていた。流動床接線被覆装置を用いて、芯ペレットを被覆して15.7%重量増とした。

#### CR3カプセル (処方39)

水不溶性重合体、エチルセルロース、および水溶性重合体、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む水性懸濁液(30%w/w)で芯ペレットを被覆してSRIペレット (処方39) を製造した。被覆処方物は、エチルセルロース水性分散液(37.6 %w/w)、クエン酸トリエチル(2.82%w/w)、スプレータルク(0.15%w/w)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910(0.75%w/w)および水(58.68%w/w)からなっていた。被覆処方物を流動床接線被覆装置を用いて芯ペレットに塗布して15%重量増とした。次に、被覆ペレットを処方37と同じ処方でオーバーコートとして粘着性を弱くした。完成ペレットを被覆装置中60℃製品温度で30~60分間流動化し、その後すぐにフィルム被膜融合を促進するために徐放性コーティングをした。

#### CR4カプセル (処方40)

処方39について記載したのと同様な方法でSR2ペレット (処方40) を製造した。SR被覆処方物はエチルセルロース水性分散液(38.08%w/w)、クエン酸トリエチ

ル(3.34%w/w)、スプレータルク(0.15%w/w)および水(58.34%w/w)からなっていた。SR被覆処方物を芯ペレットに塗布して15%重量増とした。次に、エチルセルロース被覆ペレットを処方39で前述したのと同じオーバーコート処方物でオーバーコートし、そして同じ装置を使用して同様に硬化させた。徐放性被膜中にヒドロキシプロピルセルロースの不存在により、処方39に比して、処方40の溶解速度が結果的に一層遅くなった。

#### CR5カプセル (処方41)

SR3ペレットの処方(処方物41)は処方40と非常に似ている。処方40について前述したのと同じSR被覆処方物およびオーバーコート処方物を同一のプロセスパラメーターを用い、また同じ装置を使って芯ペレットに塗布した。但し、徐放性被膜は25%重量増となるよう適用した。厚さが一層厚い放出被膜のために、処方41は3種のSRペレットのうちで、最も遅い溶解速度を示した。

#### CR6カプセル (処方42)

処方42のためのペレットは、IRペレット(処方37) およびERペレット(処方38)を混合することによって製造し、その結果各部分量はタクリン塩基20mg/カプセルとなった。従って、各CR6カプセルは初回量20mgおよび遅発量20mgを含有する。

#### CR7カプセル (処方43)

処方43のためのペレットは、IRペレット(処方37) およびSR3ペレット(処方41)を混合することによって製造し、その結果各部分量はタクリン塩基20mg/カプセルとなった。従って、各CR7カプセルは初回量20mgおよび遅発量20mgを含有する。

#### カプセル製品のための量的処方



## 処方No. 37

(CR1カプセル中の速放 (IR) ペレット)

ラベルクレーム : 40mg (塩基として)

芯ペレット	量/1000カプセル
タクリン塩酸塩一水和物	51.02 g
糖球体NF, 20~25メッシュ	167.29 g
ポビドンUSP	5.10 g
スプレータルク	25.51 g
精製水USP*	適量または258.50mL

IRフィルム被覆	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 USP	3.73 g
ポリエチレングリコール3350 NF	0.62 g
スプレータルク	0.62 g
精製水USP*	適量または57.50mL

総重量 253.89 g

No. 2 硬ゼラチンカプセル 1000

\* 精製水USPを製造過程で用いるが、乾燥中に除去される。

## 処方No. 38

(CR2カプセル中の腸溶性放出(ER)ペレット)

ラベルクレーム：40mg（塩基として）

芯ペレット	量／1000カプセル
タクリン塩酸塩一水和物	51.02 g
糖球体NF, 20～25メッシュ	167.29 g
ポビドンUSP	5.10 g
スプレータルク	25.51 g
精製水USP*	適量または258.50mL

腸溶性被覆	
Eudragit L30D (30%固形分)	99.55 g
クエン酸トリエチルFCC	7.47 g
スプレータルク	1.87 g
精製水USP*	適量または140.00mL

総重量 288.12 g

No. 2 硬ゼラチンカプセル 1000

\* 精製水USPを製造過程で用いるが、乾燥中に除去される。

## 処方No. 39

(CR3カプセル中の徐放性 (SR1) ペレット)

ラベルクレーム : 40mg (塩基として)

芯ペレット	量/1000カプセル
タクリン塩酸塩一水和物	51.02 g
糖球体NF, 20~25メッシュ	167.29 g
ポビドンUSP	5.10 g
スプレータルク	25.51 g
精製水USP*	適量または258.50mL

徐放性被覆	
エチルセルロース分散液NF (30%固形分)	93.62 g
クエン酸トリエチルFCC	7.02 g
スプレータルク	0.37 g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 USP	1.87 g
精製水USP*	適量または146.17mL

オーバーコート被覆	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 USP	2.15 g
ポリエチレングリコール3350 NF	0.36 g
スプレータルク	0.36 g
精製水USP*	適量または32.92mL

総重量 289.14 g

No. 2 硬ゼラチンカプセル 1000

\* 精製水USPを製造過程で用いるが、乾燥中に除去される。

## 処方No. 40

(CR4カプセル中の徐放性 (SR2) ペレット)

ラベルクレーム : 40mg (塩基として)

芯ペレット	量/1000カプセル
タクリン塩酸塩一水和物	51.02 g
糖球体NF, 20~25メッシュ	167.29 g
ポビドンUSP	5.10 g
スプレータルク	25.51 g
精製水USP*	適量または258.50mL

徐放性被覆	
エチルセルロース分散液NF (30%固形分)	94.79 g
クエン酸トリエチルFCC	8.53 g
スプレータルク	0.37 g
精製水USP*	適量または145.29mL

オーバーコート被覆	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 USP	2.15 g
ポリエチレングリコール3350 NF	0.36 g
スプレータルク	0.36 g
精製水USP*	適量または32.92mL

総重量 289.13 g

No. 2 硬ゼラチンカプセル 1000

\* 精製水USPを製造過程で用いるが、乾燥中に除去される。

## 処方No. 41

(CR5カプセル中の徐放性 (SR3) ペレット)

ラベルクレーム : 40mg (塩基として)

芯ペレット	量/1000カプセル
タクリン塩酸塩一水和物	51.02 g
糖球体NF, 20~25メッシュ	167.29 g
ポビドンUSP	5.10 g
スプレータルク	25.51 g
精製水USP*	適量または258.50mL

徐放性被覆	
エチルセルロース分散液NF (30%固形分)	157.97 g
クエン酸トリエチルFCC	14.22 g
スプレータルク	0.62 g
精製水USP*	適量または242.09mL

オーバーコート被覆	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 USP	2.33 g
ポリエチレングリコール3350 NF	0.39 g
スプレータルク	0.39 g
精製水USP*	適量または35.77mL

総重量 289.13 g

No. 2 硬ゼラチンカプセル 1000

\* 精製水USPを製造過程で使用するが、乾燥中に除去される。

## 処方No. 42

(CR6カプセル中の速放性および腸溶性放出ペレット)

ラベルクレーム：40mg（塩基として）

速放性ペレット 量/1000カプセル

次のものからなる芯ペレット	124.46 g
タクリン塩酸塩一水和物	25.510 g
糖球体NF, 20~25メッシュ	83.645 g
ポビドンUSP	2.550 g
スプレータルク	12.755 g
精製水USP*	適量または129.250mL

次のものからなるIRフィルム被覆	2.49 g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910	1.87 g
ポリエチレングリコール3350 NF	0.31 g
スプレータルク	0.31 g
精製水USP*	適量または28.75mL

腸溶性放出ペレット

次のものからなる芯ペレット	124.46 g
タクリン塩酸塩一水和物	25.510 g
糖球体NF, 20~25メッシュ	83.645 g
ポビドンUSP	2.550 g
スプレータルク	12.755 g
精製水USP*	適量または129.250mL

次のものからなる腸溶性被覆	19.60 g
Eudragit L30D (30%固形分)	49.79 g
クエン酸トリエチルFCC	3.73 g
スプレータルク	0.93 g
精製水USP*	適量または70.00mL

総重量 271.01 g

No. 2 硬ゼラチンカプセル 1000

\* 精製水USPを製造過程で使用するが、乾燥中に除去される。

## 製造方法

次の製造操作は、芯ペレット、各々の処方物に対する種々のフィルム被覆操作

および被覆ペレットのカプセル封入について記述する。

#### 芯ペレットの製造

- a. 総所要精製水の約20%にポビドンを溶解する。
- b. 残りの水にタクリン塩酸塩一水和物を溶解する。
- c. 工程 a からの溶液を工程 b からの溶液に加える。
- d. 工程 c からの混合物にスプレータルクを加え、そして攪拌を続ける。
- e. 流動床接線被覆装置に糖球状体を充填し、そして工程 d からの混合物をスプレーする。
- f. 工程 e 直後約5分間流動化するか、あるいは強制通風炉でトレー乾燥することにより芯ペレットを乾燥する。
- g. 16~20メッシュの画分を分離し、保持する。

#### 芯ペレット被覆

##### 処方37

- a. 攪拌機を用いてヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびポリエチレングリコールを精製水に溶解する。
- b. 工程 a からの溶液にスプレータルクを加え、そして攪拌を続ける。
- c. 芯ペレットを流動床接線被覆装置に充填し、そして工程 b からの被覆混合物を塗布する。

##### 処方38

- a. 攪拌機を用いてクエン酸トリエチルを精製水に分散する。
- b. 工程 a からの溶液にEudragit L30Dを加え、そして少なくとも15分間攪拌を続ける。
- c. 工程 b からの混合物にスプレータルクを加え、そして攪拌を続ける。
- d. 芯ペレットを流動床接線被覆装置に充填し、そして工程 c からの被覆混合物を塗布する。

##### 処方39

- a. 徐放性被覆製剤について、攪拌機を用いて精製水総量の約10%にヒドロキシプロピルメチルセルロースを溶解する。

- b. 攪拌機を用いて残りの精製水にクエン酸トリエチルを分散させる。
- c. エチルセルロース分散液を工程 b からの溶液に加え、そして少なくとも30分間攪拌を続ける。
- d. 工程 a からの溶液およびスプレータルクを工程 c からの混合物に加え、そして攪拌を続ける。
- e. オーバーコート製剤のために、ミキサを用いて、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびポリエチレングリコールを精製水に溶解し、次にスプレータルクを加え、そして攪拌を続ける。
- f. 芯ペレットを流動床接線被覆装置に充填し、そして工程 d からの徐放性被覆製剤を塗布する。
- g. 同じ流動床接線被覆装置を用いて工程 e からのオーバーコート製剤を塗布する。
- h. 工程 g の完了時、60℃の生成物温度で約30～60分間流動化を続ける。

#### 処方40および41

- a. 徐放性被覆製剤のために、攪拌機を用いてクエン酸トリエチルを精製水に分散する。
- b. エチルセルロース分散液を工程 a からの溶液に加え、そして少なくとも30分間攪拌を続ける。
- c. スプレータルクを工程 b からの混合物に加え、そして攪拌を続ける。
- d. 攪拌機を用いてヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびポリエチレングリコールを精製水に溶解し、次にスプレータルクを加え、そして攪拌を続けることによりオーバーコートを製造する。
- e. 芯ペレットを流動床接線被覆装置に充填し、そして工程 c からの徐放性被覆製剤を塗布する。
- f. 同じ流動床接線被覆装置を用いて、工程 d からのオーバーコート製剤を塗布する。
- g. 工程 f の完了時、60℃の生成物温度で約30～60分間流動化を続ける。

#### 処方42



- a. 処方37に用いた操作に従って、芯ペレットの一部分をフィルムコーティングする。
- b. 処方38に用いた操作に従って、芯ペレットの他の部分を腸溶性被覆する。
- c. 工程 a および工程 b からの被覆ペレットを等量のタクリン塩基を含有する比率で配合する。

#### 処方43

- a. 処方37に用いた操作に従って、芯ペレットの一部分をフィルムコーティングする。
- b. 処方39に用いた操作に従って、芯ペレットの他の部分を徐放性被覆する。
- c. 工程 a および工程 b からの被覆ペレットを等量のタクリン塩基を含有する比率で配合する。

#### カプセル封入

- a. ペレット充填付属装置のついたカプセル充填機を用いて表2にリストしたペレット量を硬ゼラチンカプセル中にカプセル封入する。
- b. 生成物の総収率は、総ユニット数を求め、そしてバッチ式から理論上予想される収量と比較して算出する。

表 2

## 理論カプセル充填重量

処方No.	充填重量*
処方37 (IRペレット)	254mg
処方38 (ERペレット)	288mg
処方39 (SR1ペレット)	289mg
処方40 (SR2ペレット)	289mg
処方41 (SR3ペレット)	314mg
処方42 (IR+ERペレット)	271mg
処方43 (IR+SR3ペレット)	284mg

\* 目標充填重量は、工程内被覆ペレット分析に基づいて、変化し得る(±10%暫定)。

## 実施例8～10

次の実施例は、投薬ひん度を低減して便宜さおよび患者のコンプライアンスを改善するタクリン塩酸塩一水和物用の制御放出ペレット処方物を開発するために実施し、ここでは薬物添加量は実施例1～7で報告したものより50%大であった。タクリン塩酸塩一水和物を含む芯ペレットを流動床接線被覆装置を用いて製造した。

薬物ペレットを、徐放性被膜を形成するためのエチルセルロースを含む水性分散液で流動床ロータ中で粒状に被覆した。被覆分散液は、それぞれCR8、CR9およびCR10と称する処方物のための36.1%、34.5%および33.2% (w/w) Aquacoatを含有していた。不溶性、フィルム形成性重合体、Aquacoat中のエチルセルロース、はタクリンのための拡散バリアーを提供するものであり、薬物担有ペレットからのその放出速度を調節する。被覆分散液は、それぞれ、CR8、CR9およびCR10のための0.6%、1.0%および1.4% (w/w) ヒドロキシプロピルメチルセルロースも含有していた。ヒドロキシプロピルセルロース、水溶性重合体を被覆分散液に混入して徐放性被膜の浸透性を増大させた。更に、被覆分散液はいずれも3.4%w/wのクエン酸トリエチル、エチルセルロースの可塑剤、0.15%w/wミストロン・スプ

レータルク (mistron spray talc)、付着防止剤および0.05%w/w消泡エマルジョンを含有する。

CR8、CR9およびCR10についての被覆ペレットを次に5.2%w/wヒドロキシプロピルメチルセルロース、0.9%w/wポリエチレングリコール3350、0.9%ミストロン・スプレータルクおよび0.04%w/w消泡エマルジョンを含む水性分散液でオーバーコートした。このオーバーコートはペレットを粘着から防止し、取り扱いおよび貯蔵中の摩耗

を低減させる。フィルム融合を促進するためにオーバーコートプロセス直後に、仕上りペレットを被覆装置で1時間60℃で流動化して硬化させた。

次の表にこのセクション全体を通して開示した生成物を示す。

処方	処方物中のペレットの 溶解プロフィール
CR8(53)	徐放性
CR9(54)	徐放性
CR10(55)	徐放性

集約して、これらの生成物をコントロール放出カプセルと称する。

#### カプセル製品の量的処方

以下に示す量的処方は1000カプセル当りの成分量を示す。製造指示書にあげた装置およびパラメータ（例えば、装置のサイズおよびブランド、芯薬物ペレットの製造ならびにペレットの被覆に用いたパラメータ）はバッチ式に基づくものである。

CR8カプセル中の処方No. 53  
ラベルクレーム40mg（塩基として）

芯ベレット	量／1000カプセル
タクリン塩酸塩一水和物	51.02 g <sup>1</sup>
糖球体NF, 20～25メッシュ	96.75 g
ポビドンUSP	4.00 g
スプレータルク	12.75 g
消泡エマルジョン	0.06 g
精製水USP*	適量または249.10mL

被覆

徐放性被覆	
エチルセルロース分散液NF（30%固形分）	14.23 g <sup>2</sup>
クエン酸トリエチルFCC	4.50 g
スプレータルク	0.20 g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 USP	0.75 g
消泡エマルジョン	0.07 g
精製水USP*	適量または78.68mL

オーバーコート被覆	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 USP	1.38 g
ポリエチレングリコール3350 NF	0.23 g
スプレータルク	0.23 g
消泡エマルジョン	0.01 g
精製水USP*	適量または24.43mL

総重量 186.18 g  
No. 2 硬ゼラチンカプセル 1000

1. 40.00 g タクリン塩基／カプセルと同等
2. 固形分重量

\* 精製水USPを製造過程で使用するが、乾燥中に除去される。

CR9カプセル中の処方No. 54  
ラベルクレーム40mg (塩基として)

芯ベレット	量/1000カプセル
タクリン塩酸塩一水和物	51.02 g <sup>1</sup>
糖球体NF, 20~25メッシュ	96.75 g
ポビドンUSP	4.00 g
スプレータルク	12.75 g
消泡エマルジョン	0.06 g
精製水USP*	適量または249.10mL

被覆

徐放性被覆	
エチルセルロース分散液NF (30%固形分)	13.63 g <sup>2</sup>
クエン酸トリエチルFCC	4.50 g
スプレータルク	0.20 g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 USP	1.35 g
消泡エマルジョン	0.07 g
精製水USP*	適量または78.68mL

オーバーコート被覆	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 USP	1.38 g
ポリエチレングリコール3350 NF	0.23 g
スプレータルク	0.23 g
消泡エマルジョン	0.01 g
精製水USP*	適量または24.43mL

総重量 186.18 g  
No. 2 硬ゼラチンカプセル 1000

1. 40.00 g タクリン塩基/カプセルと同等
2. 固形分重量

\* 精製水USPを製造過程で使用するが、乾燥中に除去される。

CR10カプセル中の処方No. 55  
ラベルクレーム40mg (塩基として)

芯ペレット	量/1000カプセル
タクリン塩酸塩一水和物	51.02 g <sup>1</sup>
糖球体NF, 20~25メッシュ	96.75 g
ポビドンUSP	4.00 g
スプレータルク	12.75 g
消泡エマルジョン	0.06 g
精製水USP*	適量または249.10mL

被覆

徐放性被覆	
エチルセルロース分散液NF (30%固形分)	13.11 g <sup>2</sup>
クエン酸トリエチルFCC	4.50 g
スプレータルク	0.20 g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 USP	1.87 g
消泡エマルジョン	0.07 g
精製水USP*	適量または78.68mL

オーバーコート被覆	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 USP	1.38 g
ポリエチレングリコール3350 NF	0.23 g
スプレータルク	0.23 g
消泡エマルジョン	0.01 g
精製水USP*	適量または24.43mL

総重量 186.18 g

No. 2硬ゼラチンカプセル 1000

1. 40.00 g タクリン塩基/カプセルと同等

2. 固形分重量

\* 精製水USPを製造過程で使用するが、乾燥中に除去される。

芯ペレット、フィルム被覆およびカプセル封入を実施例1~7に記載の操作に従って実施した。

## 実施例11

## 制御放出処方物CR1、CR3、CR4およびCR5の薬物動態評価

制御放出 (CR) 処方物を徐放性 (SR) 重合体システムにより速放性 (IR) 芯ベレット (CR1と称する) を被覆することによって製造した。イン・ビトロでのCR1からのタクリン放出速度は極めて早く(10分で100%)、市販のタクリンカプセルからの放出速度と同様であった。SR被覆は水溶性重合体(ヒドロキシプロピルメチルセルロース: HPMC) と水不溶性重合体 (Aquacoat、エチルセルロース) との組み合わせであった。二種の高分子および被覆レベルの相対量を変えて、イン・ビトロでの異ったタクリン放出速度 (放出速度: CR3>CR4>CR5) を有する3種の基本型処方物 (表3、CR3、CR4およびCR5) を製造した。溶解度の検討では、次の順序で遅れ時間 (最初の定量可能な濃度に先行する時間) を示した。CR5>CR4>CR3。

CR3、CR4およびCR5の薬物動態を芯ベレットのそれと比較してSR処方組成物および被覆レベルの効果を求めた。研究の目的は、CR1および3種の40mg基本型カプセルの相対バイオアベイラビリティおよびイン・ビボ放出特性を測定してタクリンCR処方の開発の助けとすることにある。16人の健康なボランティアに単一40mg用量をCR1、CR3、CR4またはCR5カプセルのいずれか一つとして無作為化した4-ウェイ・クロスオーバー・デザインに従って投与した。被験者の年齢構成は50~72才 (平均=62才) であった。被験者は全員が喫煙者ではなかった。各投与量に従って24時間まで連続して血液サンプルをとり出し、次にタクリンについて分析した。

表 3

プロトコール970-36で用いたタクリンカプセル処方

処方	インビトロ放出 プロフィール	SR重合体 組成物	被 覆 (%w/w*)	用量 (mg)	コード
37	速放(IR)	NA	NA	40	CR1
39	徐放(SR1)	Aquacoat HPMC	15	40	CR3
40	徐放(SR2)	Aquacoat	15	40	CR4
41	徐放(SR3)	Aquacoat	25	40	CR5

\* 被覆中の芯ペレット重量の増加

NA - 塗布し得ず

タクリンおよび1-OHタクリンについて、処理平均血漿濃度対時間プロフィールをそれぞれ第3図および第4図に示す。薬物動態および統計上の結果の要約を表4に示す。タクリン市販カプセルについての生物学的同等性の研究からの薬物動態データの検討により、本願での研究で観察されたCR1薬物動態は市販カプセルでのそれと同等であり、それ故市販カプセルのその代表例であることがわかった。

CR3、CR4およびCR5についての平均血漿プロフィールは相互に区別でき、またCR1のそれとも区別できた(第3図)。処方物CR3、CR4およびCR5からのタクリン吸収は、 $t_{max}$ 値の増大、 $C_{max}$ 値の低減および12、16および24時間での比較的高い血漿濃度によって証される如く、CR1と対比して制御(遅延)されていた。平均プロフィールでの処方間で観察される徐放のパターンは個々の被験者について矛盾なく観察された。末端速度定数(ラムダ $z$ )値はCR1よりも3種の

CRカプセル基本型の方が著しく低いものであり、吸収速度がCR処方からのタクリンの放出速度により制限されていることがわかる。すなわち、ラムダ $z$ 値は脱離速度よりもむしろ吸収速度を反映していた(「フリップフロップ」(flip-flop)動力学)。結果から、イン・ビボタクリン放出速度はイン・ビトロで観察されたのと同じ順序(CR3>CR4>CR5)で減退した。



投与量投与と見かけの吸収開始との間の遅れ時間 ( $t_{lag}$ ) は、最初の定量可能な濃度の時間の直前のサンプリング時間として測定した。見かけの吸収速度が低下するにつれて、 $t_{lag}$ 値は増加した。平均 $t_{lag}$ 値はCR3についての0.8時間乃至CR5についての3.1時間の範囲にあった。同一のランク順序が溶解試験データで観察され、CR処方からの放出が律速である更なる証拠となった。全ての4種の処方について、被験者相互の (inter-subject) 変動性 (%RSD) は著しく低い。 $t_{max}$ 、 $\lambda_z$  および $t_{lag}$ 値での低変動性は処方制御薬物動態と一致していた。

吸収の程度は $AUC(0-t_{1dc})$ の評価により査定された。吸収程度に対応する低下が $\lambda_z$ の低下により観察された。 $AUC(0-t_{1dc})$ 比の平均値を基にして、CR3、CR4およびCR5のCR1と関連するバイオアベイラビリティはそれぞれ75%、58%および56%であった(表5)。 $AUC(0-\infty)$ に基づく吸収値の相対範囲は $AUC(0-t_{1dc})$ を基にしたのと同様であった。

全てのCR処方について、 $C_{max}$ および $AUC(0-t_{1dc})$ に対する被験者相互の変動性は高い(%RSD=40~60%)ものであった。この変動性は処方それ自体に帰することかできなかった。その理由は、高い変動性がCR1でも、また先のタクリン研究での他の剤形でも観察さ

れたからである。 $C_{max}$ および $AUC(0-t_{1dc})$ 値は、タクリンの吸収量に関して、個々で著しく差異があることを示唆している。飽和可能な初回通過タクリン代謝ならびに吸収、代謝、および(または)分布量での被験者相互の変化は、この変動性に寄与してきた可能性がある。静脈内投薬による薬物動態データは、変動性の源を定めるのに必要である。

血漿1-OHタクリン濃度は処方のいずれでもタクリンのそれよりも約2倍であった。1-OHタクリン濃度対時間プロフィール(第4図)はタクリンのそれらと近似している。この結果は、1-OHタクリン薬物動態もCR処方物からの放出速度によってコントロールされることを示唆している。

要約するに、基本型40mgカプセル処方物CR3、CR4およびCR5の単一投与量投与についての薬物動態はタクリンの制御放出を示している。イン・ビボでの相対吸収速度は溶解試験での相対タクリン速度を反映している。CR3、CR4およびCR5カ

プセルのバイオアベイラビリティはCR1、速放性剤形のそれに関連して75%、58%および56%である。

表 4

タクリンCRカプセルの単一投与量40mgを16人の健康な  
年配ボランティアに投与した場合の平均タクリン薬物  
動態パラメーター値

パラメーター	CR1	処理平均 (%RSD) 値		
		CR3	CR4	CR5
C <sub>max</sub>	16.4(38.4)	7.8(48.5)	5.3(50.1) <sup>a</sup>	4.0(40.3) <sup>a</sup>
t <sub>max</sub>	2.0(19.0)	5.1(13.5)	5.7(15.4)	6.4(22.8)
t <sub>lag</sub>	0	0.08(36)	1.8(23)	3.1(12)
AUC(0-t <sub>ldc</sub> )	89(49.8)	61(52.8) <sup>a</sup>	51(63.4) <sup>a・b</sup>	44(47.1) <sup>b</sup>
AUC(0-∞)	92(48.2)	69(48.5) <sup>a</sup>	61(55.9) <sup>a</sup>	60(41.2) <sup>a</sup>
ラムダ <sub>z</sub>	0.274(19.0)	0.174(34.6)	0.110(34.3) <sup>a</sup>	0.074(27.9) <sup>a</sup>
t <sub>1/2</sub>	2.5	4.0	6.3	9.4

a, b 所定のパラメーターについて、平均値は、共通の文字を共有していない限り、有意な差異がある( $\alpha=0.05$ )。処理平均 t<sub>1/2</sub> 値の差異は統計学上評価しなかった。

表 5

個々の被験者パラメーター比の平均

平均比 (%RSD)

パラメーター	CR3/CR1	CR4/CR1	CR5/CR1
C <sub>max</sub>	0.49(43.3)	0.33(26.5)	0.27(54.9)
t <sub>max</sub>	2.6(25.5)	2.9(31.1)	3.2(27.9)
AUC(0-t <sub>1dc</sub> )	0.75(48.9)	0.58(38.2)	0.56(58.7)
AUC(0-∞)	0.80(48.7)	0.64(31.2)	0.73(55.7)

C<sub>max</sub>=最高観察血漿濃度 (ng/μl)t<sub>max</sub>=C<sub>max</sub>の時間 (時間)t<sub>lag</sub>=最初の定量可能な血漿濃度直前のサンプリング  
時間 (時間)AUC(0-t<sub>1dc</sub>)=時間0から最後の検知可能な濃度の時間  
までの血漿濃度-時間の下の面積 (ng\*時  
/μl)AUC(0-無限大)=時間0から無限の時間までの血漿濃度  
時間の下の面積 (ng\*時/μl)ラムダ<sub>z</sub>=末端相速度定数 (ℓ/時)t<sup>1</sup>/<sub>2</sub>=半減期 (時間) (調和平均)

1. J. Skelly, G. Amidon, W. Barr等, In Vivo Testing and Correlation for Oral Controlled/Modified-Release Dosage Forms, Pharmaceutical Research, Vol. 7, No.9, 975-982頁, 1990年。

## 実施例12

制御放出处方物CR1、CR2、CR6およびCR7の薬物動態評価

制御放出 (CR) 処方物を、徐放性 (SR) または腸溶放出液 (ER) 重合体システムで速放性 (IR) 芯ペレット (CRIと称する) を被覆して製造した。イン・ビト

ロでのCR1からのタクリン放出速度は極めて早く(10分で100%)、市販のタクリンカプセルからの放出速度と同様であった。CR1のイン・ビボでの効能は市販タクリンカプセルの効能を代表するものと予想されていた。

ERシステムは、ポリメタクリレート共重合体を用いてpH依存性薬物放出をするようにデザインされていた。ER処方物からのタクリンの放出は酸性媒質中では最小であり(2時間で<3%)、pH6.8では迅速であった(15分で>95%)。ERペレットは、ペレットが小腸に達するまでタクリン放出を遅延させるようデザインされていた。ERペレットのみを含有するカプセル(CR2)およびIRおよびERペレットの同等部分を含有するカプセル(CR6)を製造した。

SR3と称するSRシステムは、水不溶性重合体(Aquacoat:エチルセルロース)によるIRペレットの被覆を伴っていた。溶離の検討から、SR3ペレットからのタクリンの緩徐な放出、ならびに1~2時間の遅れ時間が明らかとなった。SR3ペレットで完全に充填したカプセルは、先行する検討(970-36)での試験した最も緩徐な放出处方物を示していた。CR7と称する等部分のIRおよびSR3ペレットを含有するカプセルを現在の検討の評価のために調製した。

検討の目的は、タクリン制御放出处方物の開発援助のため、40-mgタクリンIRカプセル(CR1)および3種の基本型40-mgタクリンCRカプセル(CR2、CR6およびCR7)の相対バイオアベイラビリティおよ

びイン・ビボ放出特性を測定することであった。16人の健康なボランティアに、無作為の4-ウェイ・クロスオーバー・デザインに従ってCR1、CR2、CR6またはCR7の単一40mgタクリン用量を投与した。被験者は年齢が59~77才の範囲にあった(平均=67)。被験者10は唯一の喫煙者であった。各投与に次いで、24時間まで連続した血液サンプルをとり、次にタクリン、1-OHタクリン、2-OHタクリンおよび4-OHタクリンについて分析した。15人の被験者についてタクリンおよび1-OHタクリンの結果を以下に論述する。

表 6

## タクリンカプセル処方物

処方No. カプセル中のペレットのタイプ 用量(mg) 処理コード

37	速放(IR)	40	CR1
38	腸溶性放出(ER)	40	CR2
42	速放および腸溶性放出 (20mg IR+20mg IR)	40	CR6
43	速放および徐放 (20mg IR+20mg SR3)	40	CR7

タクリンおよび1-OHタクリンについての処理平均血漿濃度対時間プロフィールをそれぞれ第3図および第4図に示す。薬物動態および統計上の結果を表7に示す。CR1薬物動態は、タクリン市販カプセルの生物学的同等性の検討からのデータとの比較によって示される如く、市販カプセルのそれと類似していた。

CR2についての平均濃度-時間プロフィールはCR1とは区別可能であった。個々の濃度-時間プロフィールの差異はCR2について著しく大きいものであり、それ故に平均プロフィールはいずれの所定の

被験者についての代表例ではなかった。変動の主要な源は、用量投与と見かけの吸収の開始との間の時間(tlag)にあると考えられた。平均tlagはCR2については1.0時間であり、このパラメーターでの被験者間変動率(%RSD)はCR1と同様であった。tlagの調整後、CR2の平均tmax値はCR1と同様であった。CR2およびCR1についての平均ラムダz値も同様であった。合わせて、これらの検討から、CR2およびCR1は同様の吸収および脱離速度を有し、pH依存性(腸溶性)放出と一致した。高い被験者間変動率は、胃中の移行時間および胃腸管pHの差異に因るものとされてきた可能性がある。

CR2に対するCmax値はCR1に対する値よりも小さく、CR1と比較してCR2のバイオアベイラビリティがより低いことを示唆していた。吸収程度は、AUC(0-tldc)の評価によって評価され、CR2のバイオアベイラビリティはCR1に対して82%であることがわかった。

CR6に対する平均濃度－時間プロファイルはCR1と区別可能であった。個々の濃度－時間プロファイル間の差異はCR6について著しく大きく、それ故平均プロファイルはいずれかの所定の被験者の代表例ではなかった。CR6のIR成分からのタクリンの速放は、CR6に対する $t_{lag}$ が存在しないことで明らかであった。 $t_{lag}$ 値を例外として、CR2とCR6との薬物動態は相互に同様であった。AUC(0－ $t_{1dc}$ )に基づくCR6の吸収程度は、CR1に比較して75%であった。CR6の薬物動態は、CR1とCR2との複合体で予測されるよりも更にCR2に類似していた。換言すれば、CR6薬物動態はCR1とCR2との単なる一次組み合わせではなかった。性能が一致しなかったことは、ER処方物双方(CR2およびCR6)がCR剤形としての可能性が限られていることを示唆している。

CR7カプセルの平均プロファイルはCR1と区別可能であった。CR7からのタクリン吸収は、12、16および24時間での比較的高い血漿濃度で実証されるように、CR1に対比して制御されていた。CR7のIR成分からのタクリンの速放は $t_{lag}$ の見かけの不存在で明らかであった。投薬後の血漿タクリン濃度の当初の上昇次いで徐放血漿濃度のパターンは個々の被験者について一貫して観察された。CR7に対する平均ラムダ $z$ 値はCR7についてよりもCR1について有意に小さく、CR7のSR3成分からのタクリン徐放と一致していた。AUC(0－ $t_{1dc}$ )に基づく、CR7の吸収程度はCR1に比して58%であった。CR7についての薬物動態は各成分の寄与を表わしているが、この薬物動態は、970-36で調査した如く、純粋なIRおよびSR3に相当するものの単なる組み合わせではなかった。

$C_{max}$ およびAUC値についての被験者相互の変動率は4種のCR処方全てについて高いものであった(%RSD=70~95%)。静脈内投薬による薬物動態は変動率の源を定めるのに必要である。1-OHタクリンについての血漿濃度は、処方のいずれものタクリンについての濃度よりも約3倍高いものであった。1-OHタクリン濃度対時間プロファイル(第4図)は、すべての処方について同様な如く、タクリンのそれと近似していた。

要約すると、3種の基本型CR処方物および参照(CR1)カプセルの薬物動態は相互に別個であった。

腸溶性被覆処方物（CR2およびCR6）についての結果はpH依存性放出と一致していた。しかし、これらの処方は、不規則なイン・ビボ性能に因り、更に開発するのには適していない。CR6およびCR7の薬物動態はこれらの2種の成分の寄与を表わしているが、個々の成分

の薬物動態と単に関連しているものではない。CR1に関連するCR2、CR6およびCR7についてのバイオアベイラビリティ値はそれぞれ82%、75%および58%であった。

表 7

健康な年配のボランティアに対するタクリンCRカプセルの  
単一40mg用量の投与した場合の平均タクリン薬物動態パラ  
メーター値

パラメーター	CR1	処理平均 (%RSD) 値		
		CR3	CR4	CR5
Cmax	17.9(73.4)	13.2(71.4) <sup>a</sup>	10.3(79.2) <sup>a</sup>	6.0(74.8)
tmax	1.7(30.6) <sup>a</sup>	3.2(35.8) <sup>b</sup>	3.1(40.2) <sup>b</sup>	1.5(47.1) <sup>a</sup>
tlag	0 <sup>a</sup>	1.0(85)	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>
AUC(0-t1dc)	81(84.0)	64(82.2) <sup>a</sup>	58(94.0) <sup>a</sup>	42(95.1)
AUC(0-∞)	88(79.8)	68(79.8) <sup>a</sup>	65(85.3) <sup>a,b</sup>	51(96.0) <sup>b</sup>
ラムダ <sub>z</sub>	0.29(36.4) <sup>a</sup>	0.26(18.1) <sup>a,b</sup>	0.30(23.7) <sup>a</sup>	0.20(65.5) <sup>b</sup>
t <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	2.5	2.7	2.3	3.4

a, b 所定のパラメーターについて、平均値は、共通の文字を共有していない限り、有意な差異がある( $\alpha=0.05$ )。処理平均 t<sup>1</sup>/<sub>2</sub>値の差異は統計学上評価しなかった。

表 8

個々の被験者のパラメーター比の平均値

平均比 (%RSD)

パラメーター	CR2/CR1	CR6/CR1	CR7/CR1
C <sub>max</sub>	0.77(22.8)	0.61(26.9)	0.41(47.7)
t <sub>max</sub>	2.0(40.8)	1.9(46.5)	0.9(36.9)
AUC(0-t <sub>1dc</sub> )	0.82(17.2)	0.75(24.3)	0.58(40.8)
AUC(0-∞)	0.86(17.1)	0.74(20.1)	0.67(26.9)

C<sub>max</sub>=最高観察血漿濃度 (ng/ml)t<sub>max</sub>=C<sub>max</sub>の時間 (時間)t<sub>lag</sub>=最初の定量可能な血漿濃度直前のサンプリング  
時間 (時間)AUC(0-t<sub>1dc</sub>)=時間0から最後の検知可能な濃度の時間  
までの血漿濃度-時間の下面積 (ng\*時  
/ml)AUC(0-無限大)=時間0から無限の時間までの血漿濃度  
時間の下面積 (ng\*時/ml)ラムダ<sub>z</sub>=末端相速度定数 (1/時)t<sub>1/2</sub>=半減期 (時間) (調和平均)

## 実施例13

タクリンCRカプセルのインビトロ/インビボ相関関係

この研究は、ヒト・インビボ試験を最小限とし、また処方および薬物の薬物動態特性にどのような制約が存在するかを識別するために、製品のインビトロ溶解とそのインビボ性能との関係を理解する

べく実施した。

制御放出 (CR) タクリン処方物は、速放性芯ベレット (CR1) を徐放性 (SR) 重



合体システムで被覆することにより調製した。3種のSR処方物（CR3、CR4およびCR5）およびCR1の単一用量をインビボで試験した。結果から、CR3、CR4およびCR5からのタクリンの制御放出がわかった（第5図）。吸収はCR3、CR4およびCR5からのタクリン放出速度により制限されていた（「フリップフロップ」動力学）。イン・ビボ吸収速度は、インビトロタクリン放出速度が減少するのと同じランク順序で減少した。また、吸収速度が減少するにつれて、バイオアベイラビリティが減少した。

SR処方システムを、徐放性を維持しながらバイオアベイラビリティを増大させる目的で更に開発した。ペレット芯へのタクリン添加を、処方CR1、CR3、CR4およびCR5と比較して、50%だけ増加することによってより小さいカプセルサイズで、より大きい投与量を可能とした。

本文中に報告した計算の目的は、1)タクリンCR処方物についてインビトロ溶解データとインビボ吸収データとを相関させ、そして2)インビトロ／インビボ相関関係に基づいてCR8、CR9およびCR10のインビボ吸収速度を予測することにある。

#### 方法

吸収速度：速放性処方物CR1について、個々の被験者データを基にしてWagner-Nelson解析を行った。未吸収量对各被験者の時間の半対数プロットの負のスロープから、一次吸収速度定数 $k_a$ の概算が得られた。CR3、CR4およびCR5については、ラムダ $z$ 値はCR1よりも有意に小さく、ラムダ $z$ が $k_a$ であることを示し、そして個々のラム

ダ $z$ 値を $k_a$ 値の概算として用いた。各処方物について、平均 $k_a$ 値を求めた。平均吸収時間(MAT)は吸収されるタクリン分子の平均時間を反映し、平均速度定数(3,4)の逆数として概算した：

$$MAT = \frac{1}{k_a} \quad (1)$$

溶解速度：CR1、CR3、CR4、CR5、CR8、CR9およびCR10の処方物からのタクリンの溶解を、50rpmで回転しているパドルを備えたUSP装置IIを用いて37℃の水中で測定した（第6図）。各処方物の溶解データは、溶解遅れ相の後に生じる一次薬

物放出についての次の方程式で特徴を表わした：

$$\text{未溶解\%} = 100\% \cdot \exp(-k_D \cdot \text{時間}) \quad (2)$$

(式中 $k_D$ は一次溶解速度定数である(3,4)。平均溶解時間(MDT)は、一旦吸収が始まったら溶解するタクリン分子の平均時間を反映し、(3.4)の如く概算した：

$$\text{MDT} = \frac{1}{k_D} \quad (3)$$

インビトロ／インビボ相関関係：CR1、CR3、CR4およびCR5に対応するMAT値とMDT値との間の見かけの直線関係の特徴を表わすのに最小二乗回帰を用いた。処方物CR8、CR9およびCR10について、測定MDT値からMAT値を予測するのに、線形回帰パラメーターを用いた。次に、予測 $k_A$ 値を方程式(1)で算出した。

シミュレーション：単一用量に対する濃度－時間プロフィールを次の方程式を用いてシミュレーションした：

$$\text{濃度} = \frac{k_A \cdot \text{用量} \cdot F (\exp(-k_E \cdot \text{時間}) - \exp(-k_A \cdot \text{時間}))}{(k_A - k_E) V} \quad (4)$$

(式中、 $F$ ＝バイオアベイラビリティ、 $F/V = 0.625/1$ 、用量＝

40mg、および $k_E = 0.274 \text{時間}^{-1}$ )。

シミュレーションした濃度を正規化し、それによりCR1に対する $C_{\text{max}}$ 値(16.2ng/ml)を100の相対濃度値とした。溶解の研究により、遅れ時間(最初の定量可能な濃度に先行する時間)は $\text{CR3} < \text{CR4} < \text{CR5}$ の順序で増大することがわかった。吸収遅れ時間(用量投与と吸収の見かけ上の開始との間の時間)にも同じ傾向がみられた。CR8、CR9およびCR10について、溶解遅れ時間はみられなかった。この一連のシミュレーションで、遅れ時間は0に等しいものと考えられた。

0の時間から最後の検知可能な濃度までの平均AUC、AUC(0-t<sub>1dc</sub>)、を経口バイオアベイラビリティの尺度として用いた。相対バイオアベイラビリティ(Frel)をCR1について平均AUC(0-t<sub>1dc</sub>)の%で表わした。CR8、CR9およびCR10の予測Frel値は第11図に示す関係を精査することによって定めた。50%より大きい添加はこの関係を改変しないものと考えられた。

## 結果および考察

未吸収量対時間のWagner-Nelsonプロットは対数直線であって、一次吸収を示していた。タクリン吸収速度は一次速度定数 $k_a$ によって特徴付けられた。未溶解%対時間のプロットは対数直線(第7図)であり、CR処方物からの一次放出が0～2時間の遅れ相によることを示していた。タクリン溶解速度は、一次インビトロ速度定数 $k_D$ により特徴が示され、対応するMATおよびMDT値を表9に要約する。

表 9

処方	$k_D$	MDT	$k_a$	MAT	Frel
	(1/時間)	(時間)	(1/時間)	(時間)	(%)
CR1	16.9	0.06	1.21	0.83	100
CR3	0.523	1.9	0.174	5.7	69
CR4	0.287	3.5	0.110	9.1	57
CR5	0.192	5.2	0.074	13.5	49
CR10	1.77	0.57	(0.457) <sup>a</sup>	(2.2)	(91)
CR9	0.686	1.5	(0.225)	(4.5)	(75)
CR8	0.442	2.3	(0.156)	(6.4)	(67)

a 括弧内の数値は予測値である。

$k_D$  = 溶解速度定数 ( $l$  / 時間)

MDT = 平均溶解時間 (時間)

$k_a$  = 吸収速度定数 ( $l$  / 時間)

MAT = 平均吸収時間 (時間)

Frel = 先に報告した如くCR1に対する平均値の%で表わした平均AUC (0-t<sub>1dc</sub>)

インビトロ／インビボ相関関係： $k_a$ と $k_D$ との曲線関係を第8図に示す。この関係は、CR3、CR4およびCR5についての値で定義される限定された範囲にわたって直線に近くすることができる。MAT値およびMDT値の直線関係(第9図)は次の方

程式で定義される：

$$\text{MAT} = 0.80 \text{時間} + 2.435 \cdot \text{MDT} (R^2 = 0.998) \quad (5)$$

方程式5に基づくCR8、CR9およびCR10の予測MAT値および対応する $k_a$ 値を括弧内の数値として上掲の表に示す。

結果から、CR10からのタクリン吸収が迅速であることが示唆され、 $k_a$ 値が大きくなるにつれて、予測吸収速度が速くなる。CR8からのタクリン吸収はCR3から観察されたのと同様であると予測される。CR9からの吸収はCR3より速くなるであろう。CR8およびCR9からの吸収は、 $k_a < k_e$ の故に制限された溶解速度であるものと予測される。予測値からの偏差はペレット芯のタクリン添加の差異から生じ得る。

新規な処方物が同一のバイオアベイラビリティを有し、また吸収のための遅れ時間が0であると仮定して、単一用量による血漿濃度 ( $C_p$ ) は方程式(4)を用いてシミュレーションした(第10図)。相対(絶対ではない)  $C_p$ 値を示すこれらのシミュレーションは各処方物における時間推移の形状の比較に有用である。シミュレーションにより、新規処方物についての濃度-時間プロファイルは相互に異なっていることがわかる。吸収速度が減少するにつれて( $k_a$ 値を減少する)、 $C_{max}$ が減少し、そして>8時間の時々の濃度は増加する傾向がある。

バイオアベイラビリティ：結果から、 $Fre_l$ および吸収速度は曲線であることがわかり(第7図)； $Fre_l$ はMATが増加するにつれて減少する。吸収速度の低減によるバイオアベイラビリティの減少は非線形初回通過代謝と一致している。CR8についての $Fre_l$ とMATとの関係はCR3のそれと同様であろうし、一方CR9およびCR10についてはより高くなる。すべての新しい処方物はCR1より低いバイオアベイラビリティを持つと予測される。単一用量による濃度-時間プロファイルに対する $Fre_l$ の効果は第12図にシミュレーションされ、そこでは第7図で予測された $Fre_l$ を考慮に入れた処方物のプロフィ

ールを比較している。シミュレーションから、CR3、CR8およびCR9の12時間血漿レベルは極めて類似し、CR9がこれらの3種の処方物の最高の $Fre_l$ を有すること

がわかる。

要約すると、タクリンCR処方物の単一用量投与に続く報告されている溶解データおよび濃度-時間結果は、タクリン溶解および吸収が一次プロセスであることを指示している。平均溶解時間（インビトロ）と平均吸収時間（インビボ）との間に強い正の相関関係が存在する。相関関係および相対バイオアベイラビリティと吸収速度との間の関係に基づく、単一用量のシミュレーションは、基本型CR8の薬物動態がCR3について先に報告した値と類似していることを指示している。基本型CR9およびCR10はCR3よりも高いバイオアベイラビリティおよびC<sub>max</sub>値を有するものと予測され、速放性処方物に関連して徐放特性を保持している。

本発明を上述の如く開示したが、本発明は多くの方法で変化させ得ることが明白である。このような変化は本発明の精神および範囲から逸脱しているものと解すべきではなく、このような変化はいずれも請求の範囲の範囲内に包含されるものと企図されている。

【図1】

FIG. 1A

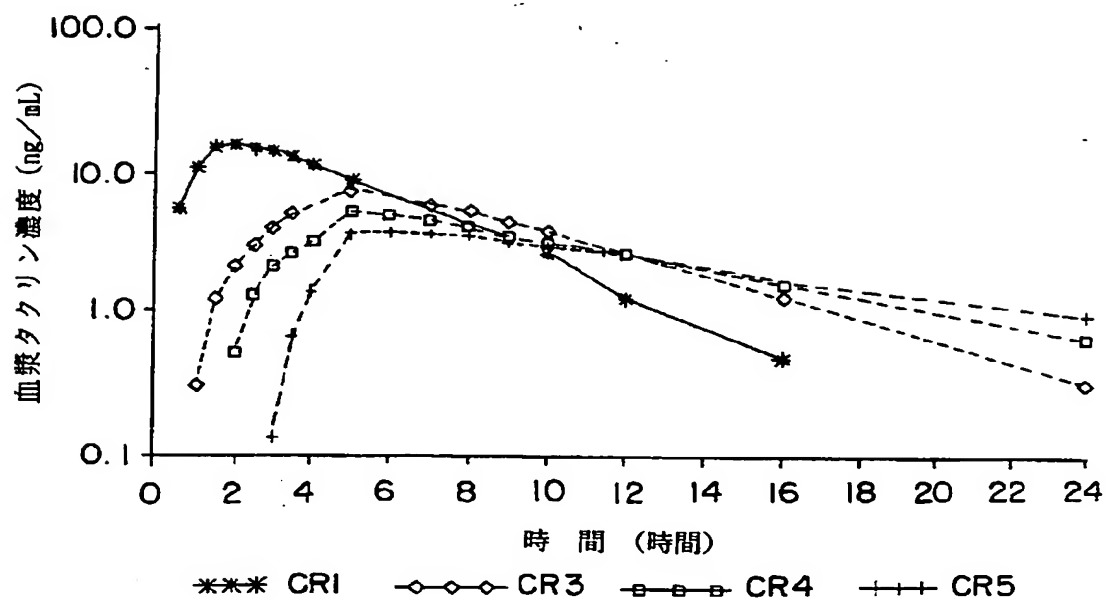
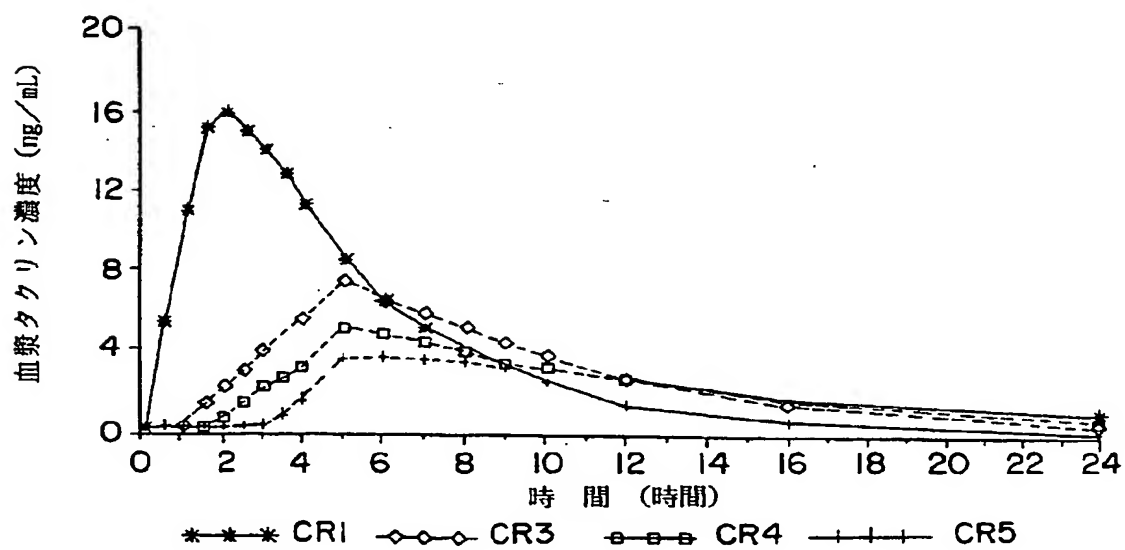


FIG. 1B



【図2】

FIG. 2A

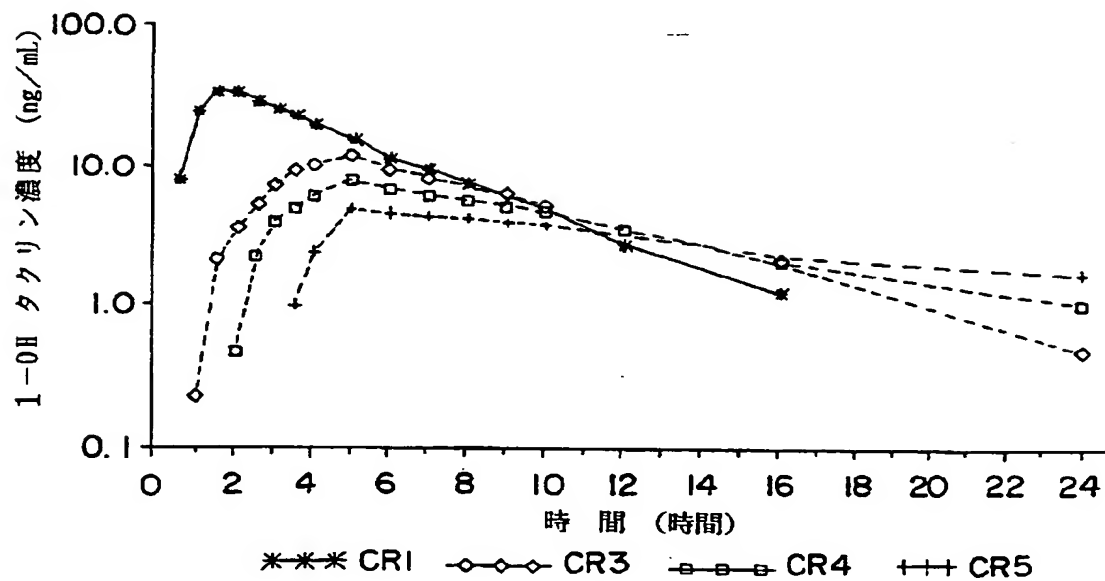
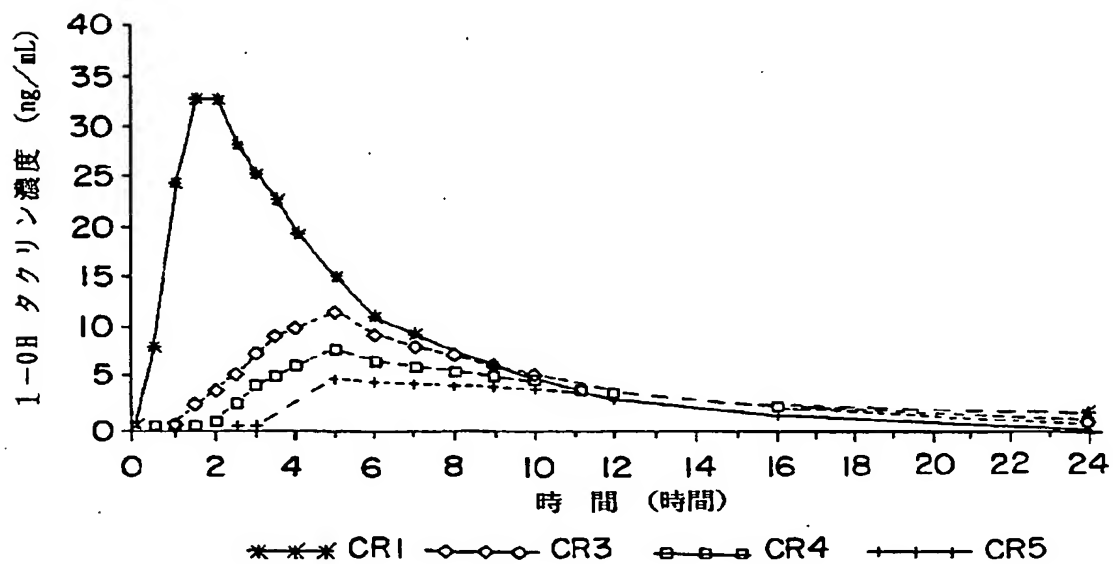


FIG. 2B



【図3】

FIG.3A

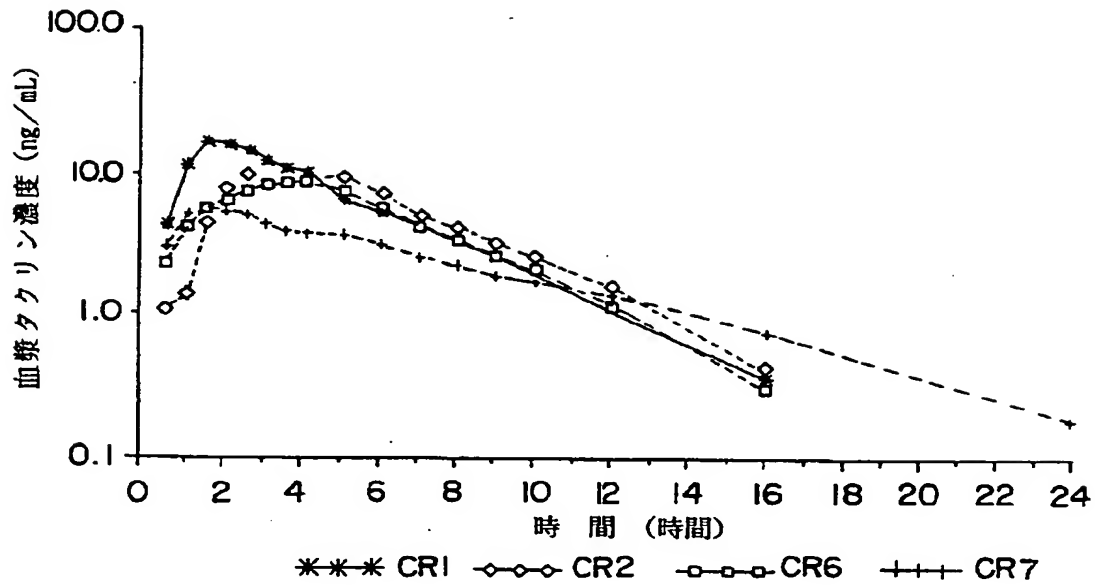
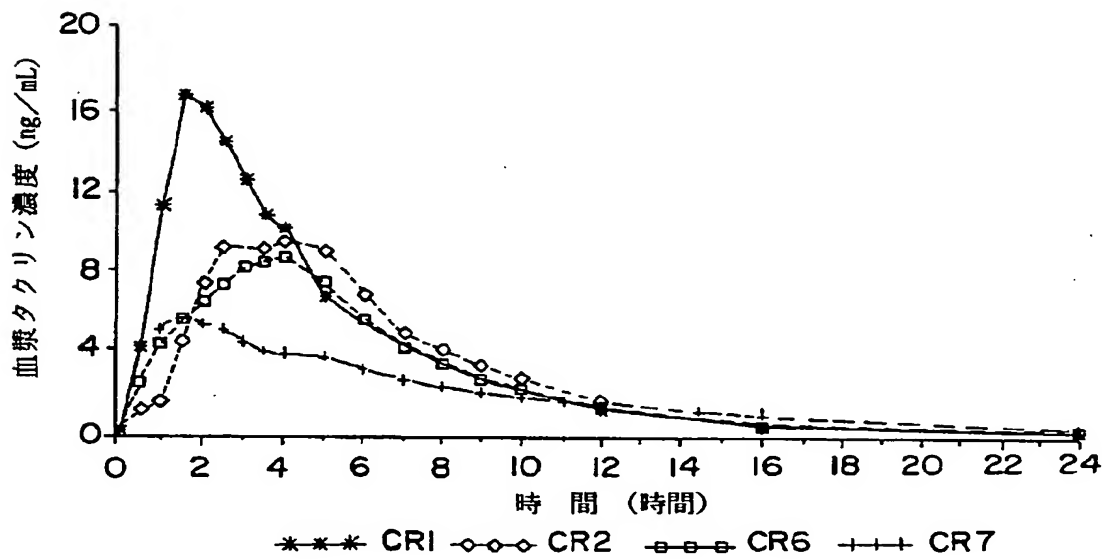


FIG.3B





【図4】

FIG.4A

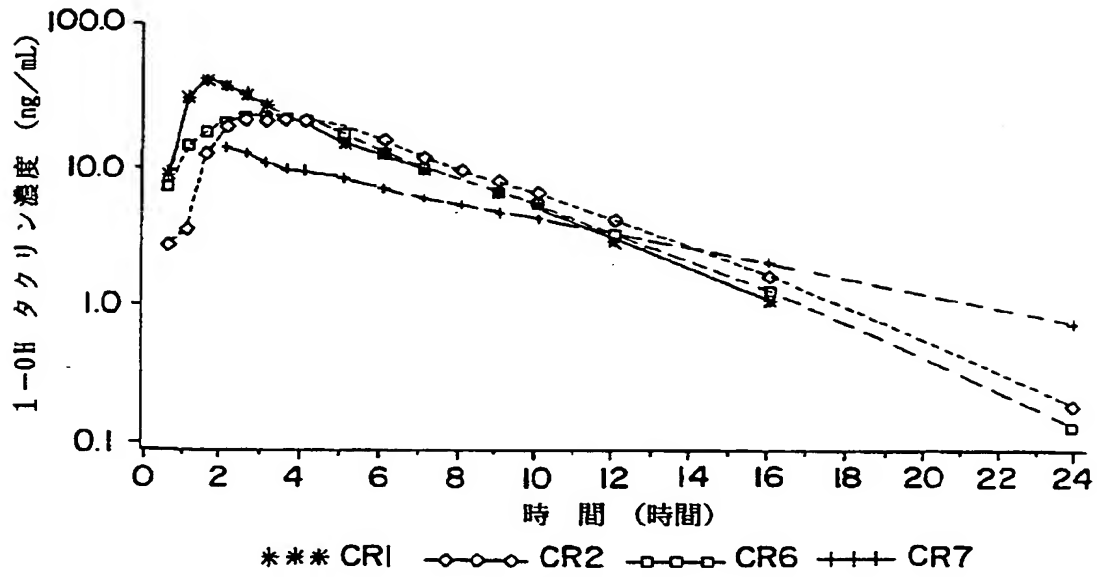
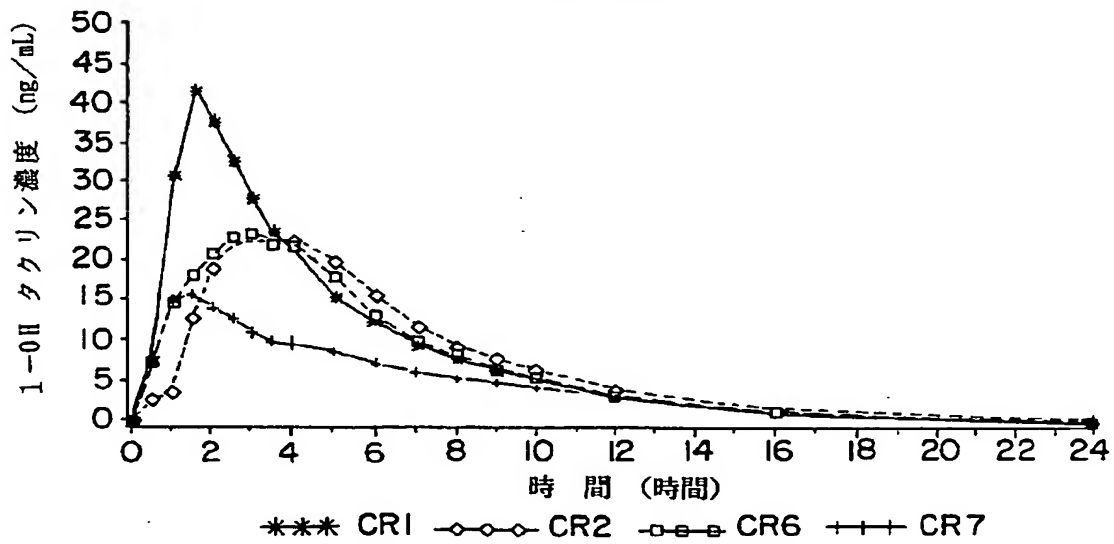


FIG.4B



【図5】

FIG. 5A

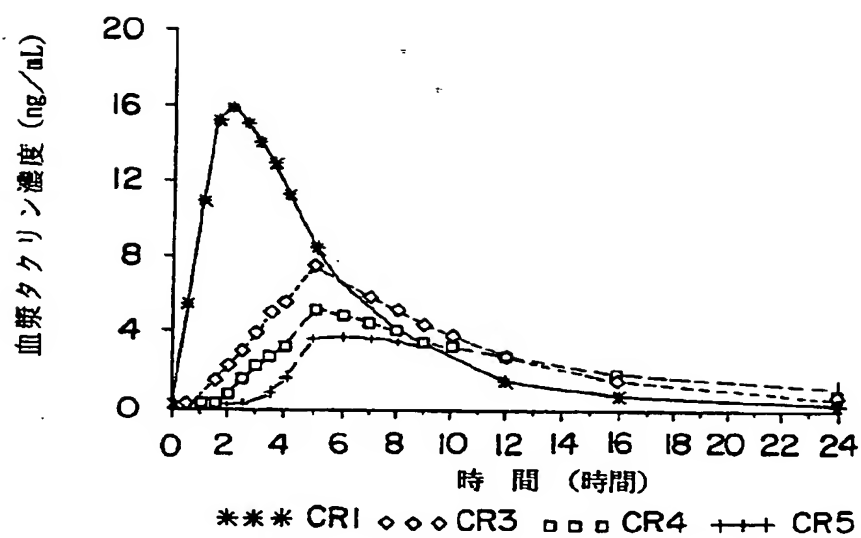
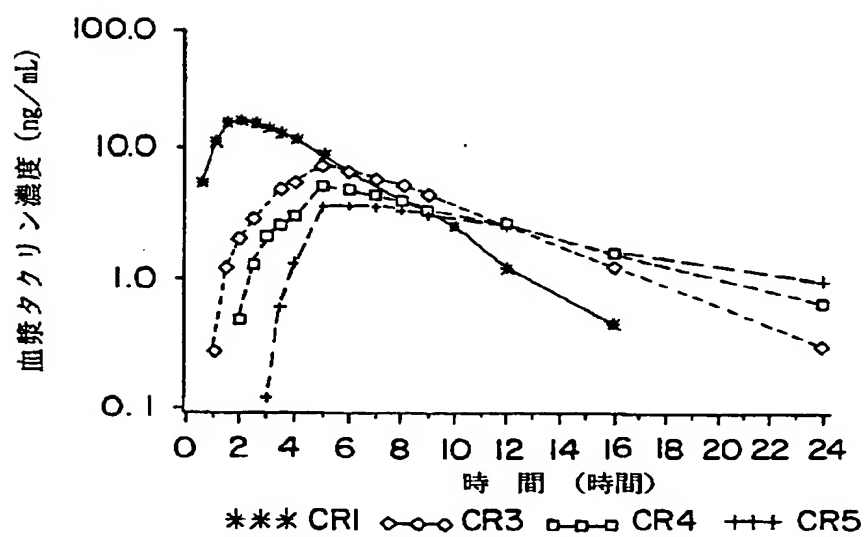
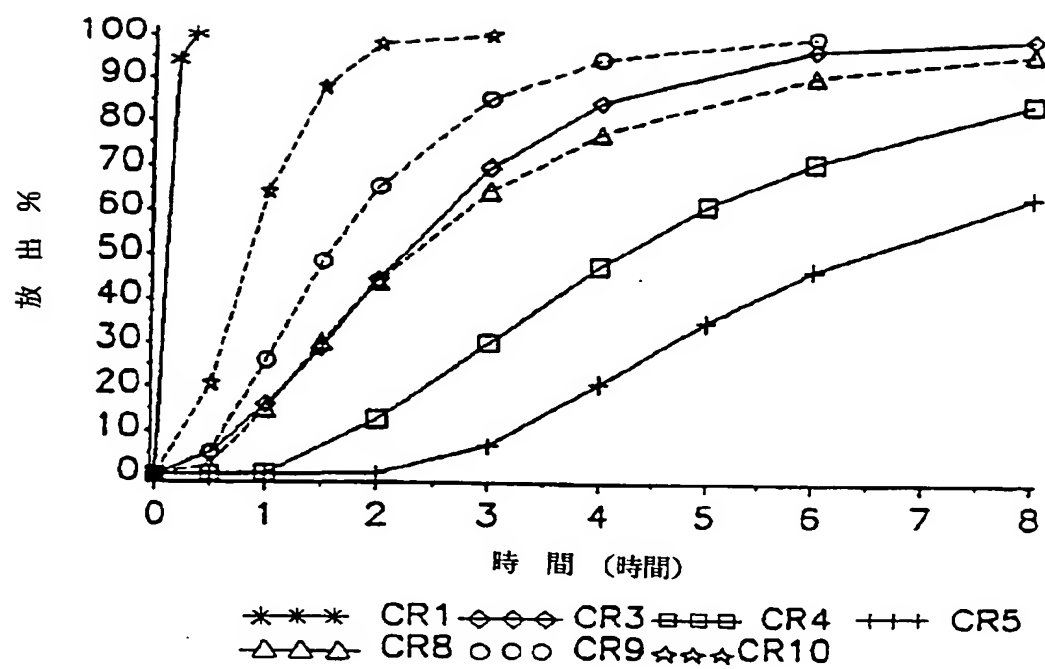


FIG. 5B



【図6】

FIG. 6



【図7】

FIG.7A

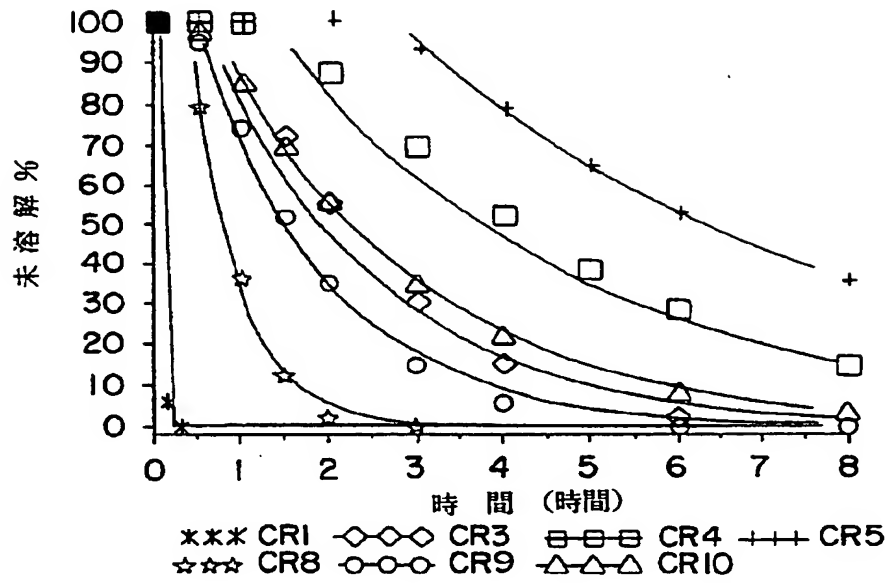
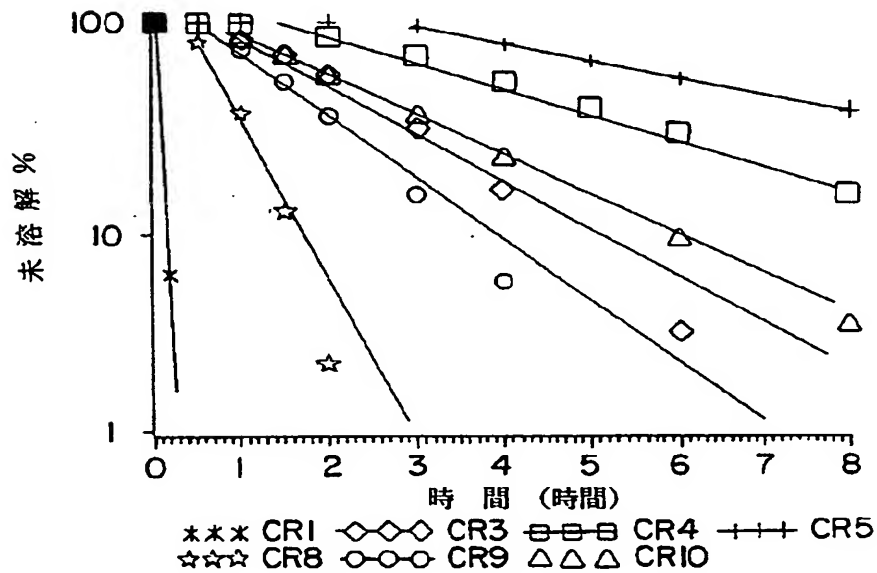
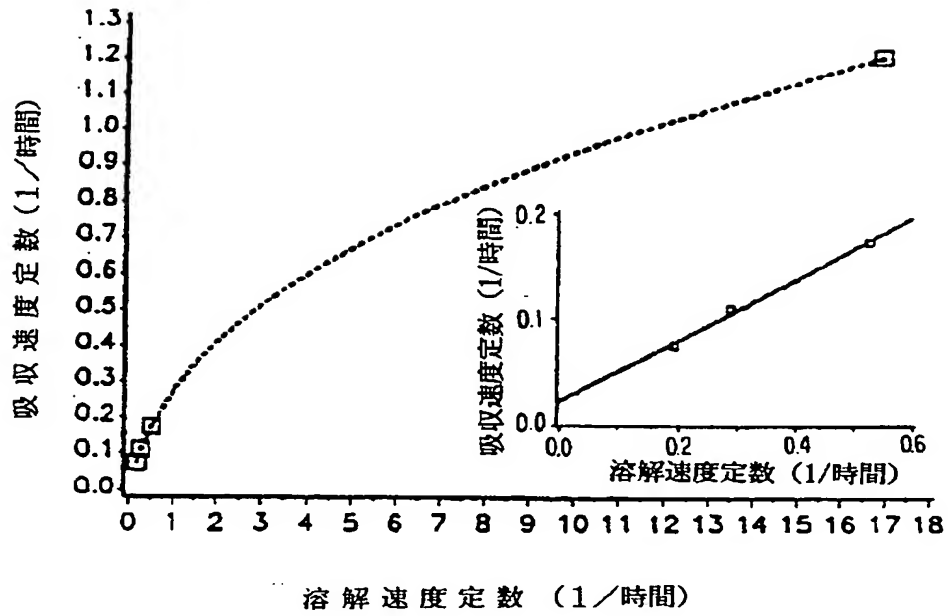


FIG.7B



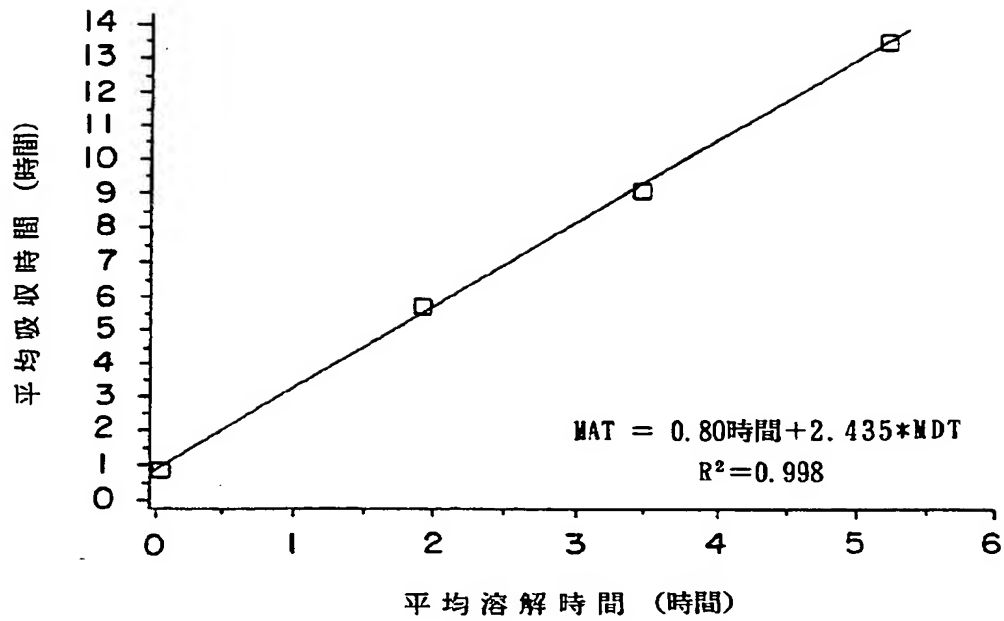
【図8】

FIG. 8



【図9】

FIG. 9



【図10】

FIG.10A

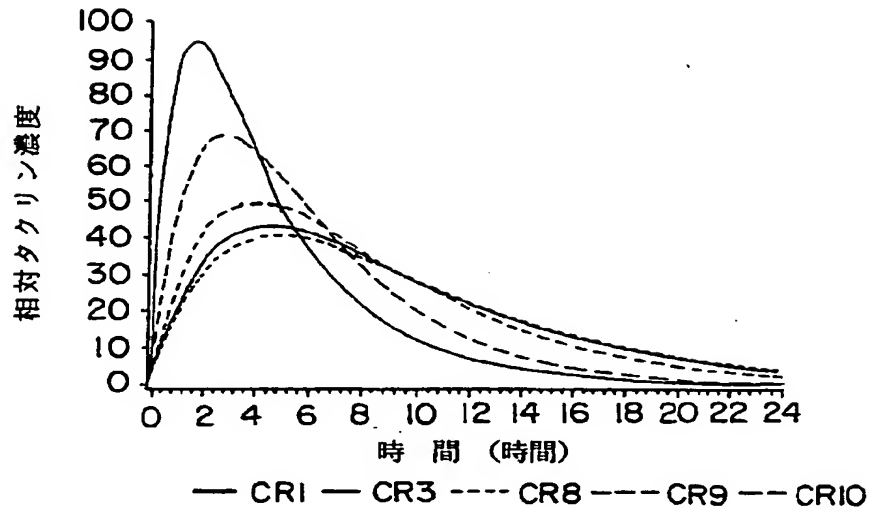
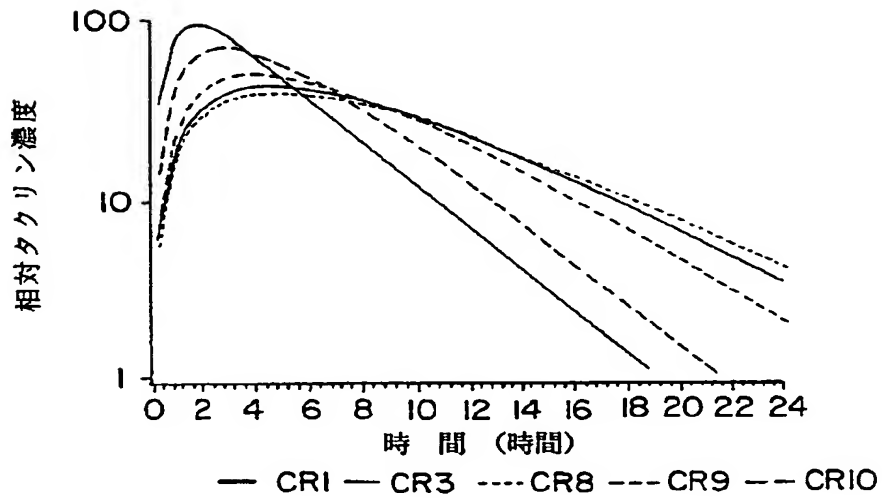
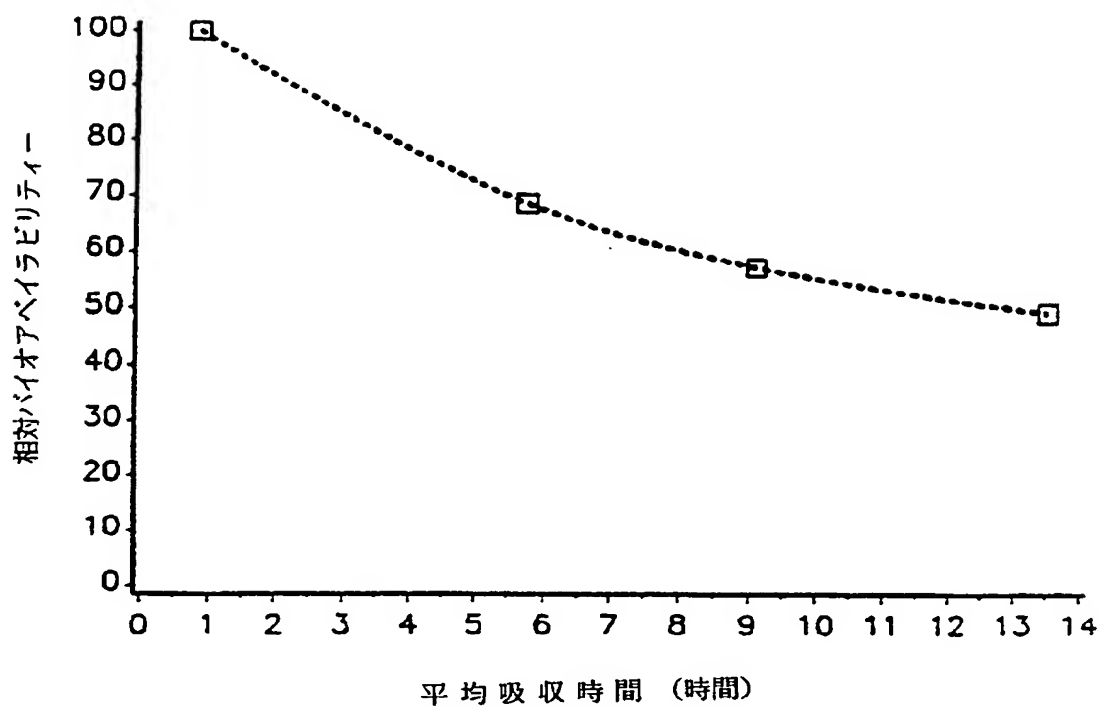


FIG.10B



【図11】

FIG. 11





【図12】

FIG.12A

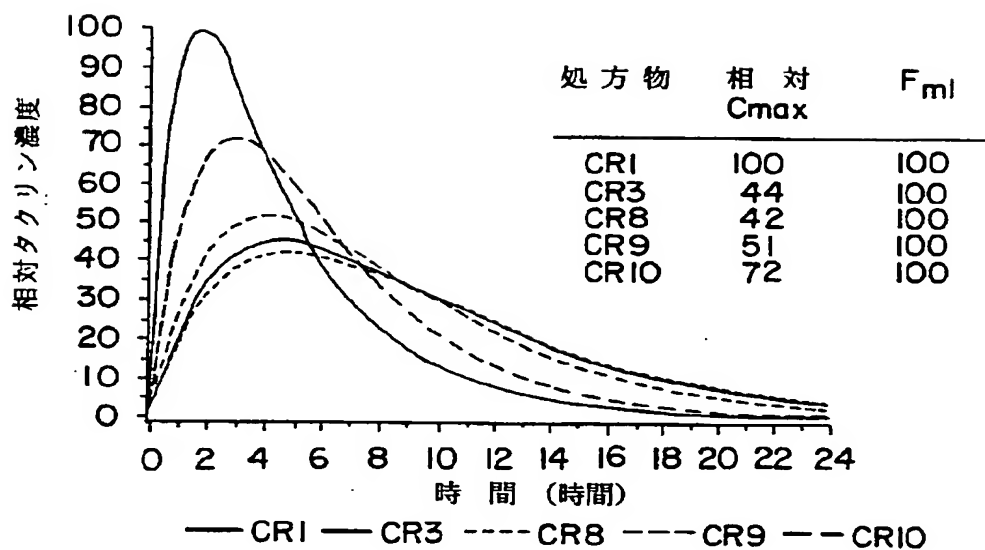
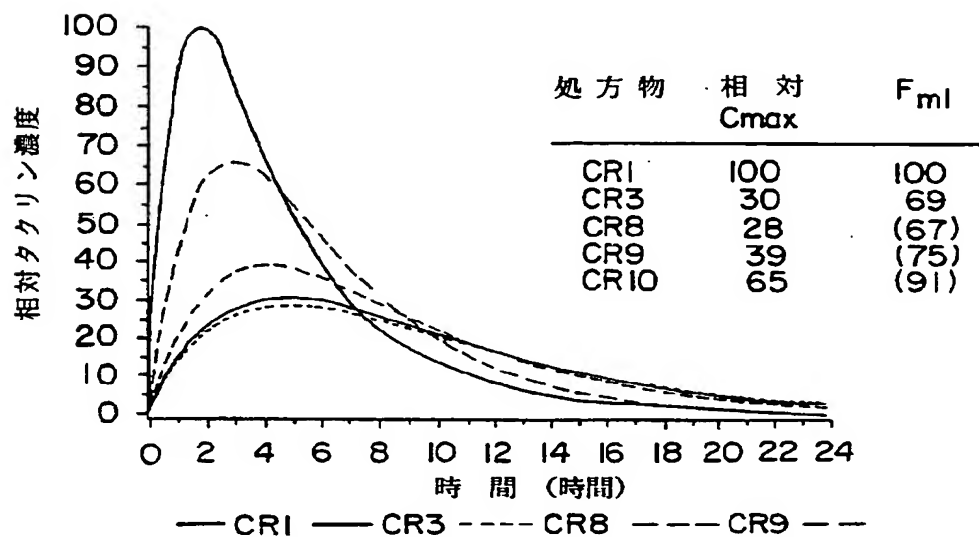


FIG.12B



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US 94/08009

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K31/47 A61K9/50 A61K9/16		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched: (classification system followed by classification symbol) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,92 14443 (WARNER LAMBERT COMPANY) 3 September 1992 see page 12 - page 13; example 4 ---	1
A	WO,A,92 15285 (WARNER LAMBERT COMPANY) 17 September 1992 see page 29 - page 30; example 1 ---	1
A	WO,A,93 01804 (PHARMAVENE INC) 4 February 1993 see page 20; examples 11,12 ---	1
A	DE,A,39 22 167 (SCHWARZ PHARMA) 17 January 1991 see column 6 -----	1
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  25 November 1994		Date of mailing of the international search report  12.12.94
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5118 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tlx. 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Boulois, D

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US 94/08009

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9214443	03-09-92	NONE	
WO-A-9215285	17-09-92	AU-A- 1589492	06-10-92
WO-A-9301804	04-02-93	US-A- 5326570	05-07-94
		CA-A- 2114014	24-01-93
DE-A-3922167	17-01-91	DE-A- 3812799	26-10-89
		EP-A, B 0338383	25-10-89
		ES-T- 2054918	16-08-94
		JP-A- 2022222	25-01-90

---

フロントページの続き

- (72)発明者 ムハマツド，ナウマン・エイ  
アメリカ合衆国ニュージャージー州  
07853. ロングバリー，クウェイルラン44
- (72)発明者 ワイス，ジェイ  
アメリカ合衆国ニュージャージー州  
08810. イーストブランズウィック，イン  
ディペンデンスドライブ63